

**DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER BIENEN - UND WESPENGIFTALLERGIE -
KONTROLLE DES THERAPIEERFOLGES
DURCH STICHPROVOKATION UND SEROLOGISCHE
PARAMETER**

JUTTA BARUTH - KRISCHEL

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0007

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Otto Braun-Falco

Diagnostik und Therapie
der Bienen- und Wespengiftallergie -
Kontrolle des Therapieerfolges
durch Stichprovokation und serologische Parameter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jutta Baruth-Krischel
aus Regensburg

- 1987 -

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Otto Braun-Fa

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. Bernhard Przybilla

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: .01.10.1987.....

Für Dietrich

1.1	Einleitung	1
1.2	Die Geschichte des Projekts	2
1.3	Die Ziele des Projekts	3
1.4	Die Organisation	4
1.5	Die Finanzierung	5
1.6	Die Ergebnisse	6
1.7	Die Schlussfolgerungen	7
2.1	Die Bedeutung des Projekts	8
2.2	Die Bedeutung des Projekts	9
2.3	Die Bedeutung des Projekts	10
2.4	Die Bedeutung des Projekts	11
2.5	Die Bedeutung des Projekts	12
2.6	Die Bedeutung des Projekts	13
2.7	Die Bedeutung des Projekts	14
2.8	Die Bedeutung des Projekts	15
2.9	Die Bedeutung des Projekts	16
2.10	Die Bedeutung des Projekts	17
2.11	Die Bedeutung des Projekts	18
2.12	Die Bedeutung des Projekts	19
2.13	Die Bedeutung des Projekts	20
2.14	Die Bedeutung des Projekts	21
2.15	Die Bedeutung des Projekts	22
2.16	Die Bedeutung des Projekts	23
2.17	Die Bedeutung des Projekts	24
2.18	Die Bedeutung des Projekts	25
2.19	Die Bedeutung des Projekts	26
2.20	Die Bedeutung des Projekts	27
2.21	Die Bedeutung des Projekts	28
2.22	Die Bedeutung des Projekts	29
2.23	Die Bedeutung des Projekts	30
2.24	Die Bedeutung des Projekts	31
2.25	Die Bedeutung des Projekts	32
2.26	Die Bedeutung des Projekts	33
2.27	Die Bedeutung des Projekts	34
2.28	Die Bedeutung des Projekts	35
2.29	Die Bedeutung des Projekts	36
2.30	Die Bedeutung des Projekts	37
2.31	Die Bedeutung des Projekts	38
2.32	Die Bedeutung des Projekts	39
2.33	Die Bedeutung des Projekts	40
2.34	Die Bedeutung des Projekts	41
2.35	Die Bedeutung des Projekts	42
2.36	Die Bedeutung des Projekts	43
2.37	Die Bedeutung des Projekts	44
2.38	Die Bedeutung des Projekts	45
2.39	Die Bedeutung des Projekts	46
2.40	Die Bedeutung des Projekts	47
2.41	Die Bedeutung des Projekts	48
2.42	Die Bedeutung des Projekts	49
2.43	Die Bedeutung des Projekts	50
2.44	Die Bedeutung des Projekts	51
2.45	Die Bedeutung des Projekts	52
2.46	Die Bedeutung des Projekts	53
2.47	Die Bedeutung des Projekts	54
2.48	Die Bedeutung des Projekts	55
2.49	Die Bedeutung des Projekts	56
2.50	Die Bedeutung des Projekts	57
2.51	Die Bedeutung des Projekts	58
2.52	Die Bedeutung des Projekts	59
2.53	Die Bedeutung des Projekts	60
2.54	Die Bedeutung des Projekts	61
2.55	Die Bedeutung des Projekts	62
2.56	Die Bedeutung des Projekts	63
2.57	Die Bedeutung des Projekts	64
2.58	Die Bedeutung des Projekts	65
2.59	Die Bedeutung des Projekts	66
2.60	Die Bedeutung des Projekts	67
2.61	Die Bedeutung des Projekts	68
2.62	Die Bedeutung des Projekts	69
2.63	Die Bedeutung des Projekts	70
2.64	Die Bedeutung des Projekts	71
2.65	Die Bedeutung des Projekts	72
2.66	Die Bedeutung des Projekts	73
2.67	Die Bedeutung des Projekts	74
2.68	Die Bedeutung des Projekts	75
2.69	Die Bedeutung des Projekts	76
2.70	Die Bedeutung des Projekts	77
2.71	Die Bedeutung des Projekts	78
2.72	Die Bedeutung des Projekts	79
2.73	Die Bedeutung des Projekts	80
2.74	Die Bedeutung des Projekts	81
2.75	Die Bedeutung des Projekts	82
2.76	Die Bedeutung des Projekts	83
2.77	Die Bedeutung des Projekts	84
2.78	Die Bedeutung des Projekts	85
2.79	Die Bedeutung des Projekts	86
2.80	Die Bedeutung des Projekts	87
2.81	Die Bedeutung des Projekts	88
2.82	Die Bedeutung des Projekts	89
2.83	Die Bedeutung des Projekts	90
2.84	Die Bedeutung des Projekts	91
2.85	Die Bedeutung des Projekts	92
2.86	Die Bedeutung des Projekts	93
2.87	Die Bedeutung des Projekts	94
2.88	Die Bedeutung des Projekts	95
2.89	Die Bedeutung des Projekts	96
2.90	Die Bedeutung des Projekts	97
2.91	Die Bedeutung des Projekts	98
2.92	Die Bedeutung des Projekts	99
2.93	Die Bedeutung des Projekts	100

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1.	Die Hymenopterengiftallergie	1
1.2.	Geschichtlicher Hintergrund	2
1.3.	Symptomatik	6
1.4.	Bienen- und Wespengift und deren Zusammensetzung	8
1.4.1.	Bienengift	8
1.4.2.	Wespengift	11
1.5.	Aufgabe und Ziel der Arbeit	13
2.	Methodik und Patientengut	13
2.1.	Diagnostik der Bienen- und Wespengiftallergie	13
2.1.1.	Anamnese	14
2.1.2.	Hauttest mit Bienen- bzw. Wespengift	16
2.1.3.	In-vitro-Tests	16
	A. Bestimmung des Gesamt-IgE	16
	B. Bestimmung der spezifischen Antikörper der Klasse IgE	17
	C. Bestimmung der spezifischen Antikörper der Klasse IgG	17
2.2.	Indikation zur Hyposensibilisierungsbehandlung	18
2.3.	Therapie	19
2.3.1.	Hyposensibilisierung	19
2.3.2.	Kontrolle des Therapieerfolges	22
2.4.	Patientengut	23
2.5.	Statistische Auswertung	24
2.5.1.	Deskriptive Statistik	24
2.5.2.	Inferenzstatistik	24
3.	Ergebnisse	25
3.1.	Patienten mit Bienengiftallergie	25

3.1.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Bienengiftallergie	25
3.1.2.	Diagnostik	27
	A. Anamnestische Daten	27
	B. Hauttest	28
	C. RAST	28
	D. s-IgG	29
3.1.3.	Hyposensibilisierung	30
	A. Verträglichkeit der klinischen Hyposensibilisierung	30
	B. Verträglichkeit der ambulanten Hyposensibilisierung	31
3.1.4.	Therapie-Erfolgskontrolle	31
	A. Latenz zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation	31
	B. Ergebnisse der Stichprovokationstestung	32
3.1.5.	Zusammenhang zwischen diagnostischen Daten und Therapieerfolg	32
	A. Alter und Geschlecht	32
	B. Anamnestische Daten	34
	C. Hauttest und RAST	34
	D. Verträglichkeit der klinischen und ambulanten Hyposensibilisierung, Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation	34
3.1.6.	Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Therapieerfolg	35
	A. Verhalten des Gesamt-IgE (t-IgE)	35
	B. Verhalten des spezifischen IgE (s-IgE)	37
	C. Verhalten des spezifischen IgG (s-IgG)	39
3.1.7.	Verhalten der serologischen Parameter im Therapieverlauf	40
	A. Verhalten des Gesamt-IgE	40
	B. Verhalten des spezifischen IgE	42
	C. Verhalten des spezifischen IgG	44
3.1.8.	Individuelle serologische Parameter von Patienten mit systemischer Reaktion bei der Stichprovokation	46

3.2.	Patienten mit Wespengiftallergie	48
3.2.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Wespengiftallergie	48
3.2.2.	Diagnostik	49
	A. Anamnestische Daten	49
	B. Hauttest	50
	C. RAST	51
	D. s-IgG	51
3.2.3.	Hyposensibilisierung	52
	A. Verträglichkeit der klinischen Hyposensibilisierung	52
	B. Verträglichkeit der ambulanten Hyposensibilisierung	53
3.2.4.	Therapie-Erfolgskontrolle	53
	A. Latenz zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation	53
	B. Ergebnisse der Stichprovokationstestung	54
3.2.5.	Zusammenhang zwischen diagnostischen Daten und Therapieerfolg	54
	A. Alter und Geschlecht	54
	B. Anamnestische Daten	56
	C. Hauttest und RAST	56
	D. Verträglichkeit der klinischen und ambulanten Hyposensibilisierung, Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation	56
3.2.6.	Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Therapieerfolg	57
	A. Verhalten des Gesamt-IgE (t-IgE)	57
	B. Verhalten des spezifischen IgE (s-IgE)	58
	C. Verhalten des spezifischen IgG (s-IgG)	60
3.2.7.	Verhalten der serologischen Parameter im Therapieverlauf	61
	A. Verhalten des Gesamt-IgE	61
	B. Verhalten des spezifischen IgE	64
	C. Verhalten des spezifischen IgG	66

3.2.8.	Individuelle serologische Parameter von Patienten mit systemischer Reaktion bei der Stichprovokation	69
3.3.	Spezifische Ergebnisse	71
3.3.1.	Wiederholung der Stichprovokationstestung bei modifizierter HS-Dosis nach systemischer Reaktion bei erster Stichprovokation	71
3.3.2.	Provokationstestung durch Injektion von Giftextrakt vs Stichprovokation durch Insekt	73
3.3.3.	Doppelhyposensibilisierung bei Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie	75
3.3.4.	Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Alter der Patienten	77
	A. Patienten mit Bienengiftallergie	77
	B. Patienten mit Wespengiftallergie	78
3.3.5.	Vergleich der serologischen Parameter von Patienten mit Bienen- und Patienten mit Wespengiftallergie	79
4.	Diskussion	83
4.1.	Grundlagen	83
4.1.1.	Pathomechanismen der Insektengiftallergie	84
4.1.2.	Imker als Modell für die Hyposensibilisierungsbehandlung	85
4.1.3.	Passive Immunisierung	88
4.2.	Ergebnisse der Diagnostik	91
4.2.1.	Atopien und familiäres Vorkommen von Bienen- und Wespengiftallergien	91
4.2.2.	Latenz und Verteilung der Schweregrade	92
4.2.3.	Identifizierung des verursachenden Insekts	93
4.2.4.	Hauttest	94
4.3.	Ergebnisse der Hyposensibilisierungsbehandlung	96
4.3.1.	Nebenwirkungen	96
4.3.2.	Erfolgskontrolle	98
4.3.3.	Diagnostik und Therapieerfolg	101

4.3.4.	Serologie	102
	A. Gesamt-IgE	102
	B. Spezifisches IgE	105
	C. Spezifisches IgG	111
4.3.5.	Patienten mit systemischer Reaktion auf die Stichprovokation	114
4.3.6.	Doppelhyposensibilisierung	120
4.3.7.	Serologie und Alter	122
4.3.8.	Vergleich der Serologie von Patienten mit Bienen- giftallergie mit der von Patienten mit Wespen- giftallergie	123
5.	Zusammenfassung	124
6.	Literaturverzeichnis	129
7.	Abkürzungen	157
8.	Verzeichnis der Tabellen	158
9.	Verzeichnis der Abbildungen	162
Danksagung		163
Lebenslauf		164



1. EINLEITUNG

1.1. Die Hymenopterengiftallergie

Bienen und Wespen gehören zur Ordnung der Hymenopteren. Für unsere Breiten sind vor allem von Bedeutung die Honigbiene aus der Familie der Bienen (Apidae) und aus der Familie der Wespen (Vespidae) die sozialen Faltenwespen (84, 128).

Eine Sensibilisierung gegen Hymenopterengift stellt für eine nicht unerhebliche Anzahl von Menschen ein beachtliches Risiko dar. So erleben beispielsweise jährlich ca. 0,4 - 0,8 % der Bevölkerung der USA eine systemische Reaktion auf Insektenstiche (14). Eine latente Sensibilisierung auf Hymenopterengifte - angezeigt durch pathologische RAST-Befunde - stellten HÖVELER et al. (54) bei 27,5 % einer Stichprobe von 200 anamnestisch nicht insektengiftallergischen Personen fest. Ein ähnliches Ergebnis erzielten GOLDEN et al., die eine Prävalenz der Insektengiftallergie in der Allgemeinbevölkerung von 25 % fanden, u.zw. unter Berücksichtigung von Anamnese und Hauttestergebnissen (48). Weitere Beweise für die Gefährlichkeit liefern Statistiken über Todesfälle, verursacht durch allergische Reaktionen auf Insektenstiche: In der Zeit von 1950 bis 1959 starben auf diese Weise z.B. in den USA 229 Menschen. Dies sind 50% aller durch giftige Tiere verursachten Todesfälle, denn im gleichen Zeitraum wurden durch Giftschlangen nur 138 und durch giftige Spinnen nur 65 Personen getötet. Durch Hymenopteren wurden also in den USA zwischen 1950 und 1959 mehr Menschen getötet als durch jedes andere giftige Tier (125).

Ein entsprechendes Ergebnis haben CORNILLON et al. für Frankreich aufgezeigt. Sie berichten über 75 Todesfälle durch Wespen oder Bienen gegenüber 23 Todesfällen durch Giftschlangen in dem Zeitraum von 1958 bis 1965 (26).

Weitere Untersuchungen belegen, daß das Jahresmittel an Todesfällen, verursacht durch Hymenopterenstiche, in den USA 50 (10, 14, 128) und z.B. in der Schweiz 3 - 4 (10, 115) beträgt. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden starben im Zeitraum von 1979 bis 1983 in der Bundesrepublik Deutschland 53 Menschen an den Folgen von Bienen-, Wespen- oder Hornissenstichen; dabei ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von anaphylaktischen Reaktionen, die durch spezifische IgE-Antikörper gegen einzelne Bestandteile der Insektengifte vermittelt werden, auszugehen (128).

Einige Autoren nehmen übrigens an, daß die tatsächliche Zahl der durch Hymenopterengift verursachten Todesfälle die oben angegebenen Werte überschreitet (8). Aus Unkenntnis mancher Mediziner über die Symptomatik anaphylaktischer Reaktionen bei Insektenstichen wurden manchmal wohl fälschlicherweise Herz- und Hirnschlag als Todesursache diagnostiziert, wo ein Insektenstich auslösendes Moment gewesen sei (28, 125).

1.2. Geschichtlicher Hintergrund

Unverträglichkeitsreaktionen auf Insektenstiche sind zwar schon seit langer Zeit bekannt, effektive

Therapieansätze und verstärkte Forschung auf diesem Gebiet finden jedoch erst seit den siebziger Jahren statt.

Als von BENSON und SEMENOV im Jahre 1930 erstmals in einer Veröffentlichung über die erfolgreiche Behandlung eines Imkers, der bei der Arbeit am Bienenstock unter asthmatischen Beschwerden litt, mit einem Extrakt aus homogenisierten Bienenkörpern berichtet wurde (11), setzte eine sich schnell ausbreitende Therapiemethode mit Ganzkörperextrakten (GKE) bei der Behandlung von Insektengiftallergikern ein.

Über eine erfolgreiche Behandlung mit reinem Bienengift (intrakutane Injektionen von Forapin in ansteigender Konzentration) bei einer Imkerin, die nach Typhusinjektionen plötzlich schwere anaphylaktische Reaktionen auf Bienenstiche gezeigt hatte, berichtete erstmals LOTTER 1939 (97). 1941 wies KÄMMERER (71) ebenfalls auf die Möglichkeit einer Desensibilisierung mit reinem Bienengift bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf Bienenstiche hin. 1960 empfahl FORSTER (35) bei einer Wespenstichallergie die Desensibilisierung mit reinem Gift, bemerkte aber dazu, daß man eine Desensibilisierung mit einem Extrakt des ganzen Insekts versuchen könne, wenn die Erfolgsquote hierbei auch wesentlich geringer sei.

Zunächst fand die Methode der Hyposensibilisierung mit reinem Bienengift im Gegensatz zur Behandlung mit Ganzkörperextrakten (GKE) keine Verbreitung. Einmal wohl wegen der bei der Behandlung mit Gift auftretenden Nebenwirkungen (97), die in heftigen

Allgemeinreaktionen ähnlich wie nach einem Stich durch ein lebendes Insekt bestanden, mit fortschreitender Behandlung aber wieder abklangen. Zum anderen sicher auch wegen der besseren Verfügbarkeit der Ganzkörperextrakte (GKE), die wesentlich leichter herzustellen und demzufolge in größerem Umfang verfügbar waren als reine Giftextrakte. Auch gab es bald eine Reihe von Studien, die über sehr gute Erfolge, nämlich z.T. in über 90 % der Fälle, bei der Behandlung mit Ganzkörperextrakten (GKE) zu berichten wußten (26, 60, 107, 109, 127, 188).

Erst als verschiedene Forschergruppen in den siebziger Jahren nachweisen konnten, daß sich GKE und Gift in bezug auf den Allergengehalt wesentlich unterscheiden, daß GKE im Vergleich zum Gift unterschiedliche Allergene enthält und daß die für die Insektengiftallergie verantwortlichen Allergene in erster Linie in reinem Gift zu finden sind, im GKE hingegen überhaupt nicht oder nur in Spuren (21, 92, 134, 141, 159, 185), richtete sich die Aufmerksamkeit der Fachwelt mehr und mehr auf die Erforschung der Therapie mit reinen Giftextrakten. Zugleich wurden die "euphorischen" Berichte über Erfolge mit GKE einer kritischen Betrachtung unterzogen, vor allem von der Gruppe um LICHTENSTEIN, die zunächst in Einzelfallstudien, später anhand einer Einfachblindstudie die Überlegenheit der Hyposensibilisierung (HS) mit reinen Giftextrakten gegenüber der Hyposensibilisierung (HS) mit GKE nachweisen konnte (19, 62, 89, 90, 151, 152). HUNT et al. (61, 62, 64) erbrachten dann durch eine Untersuchung den Nachweis, daß GKE und Placebo zu gleichen Ergebnissen führten und daß diese signifikant schlechter waren als Hyposensibilisierung (HS) mit

Giftexttrakten, und zwar reagierten auf die Stichprovokation von der mit Placebo behandelten Gruppe 58 %, von der mit GKE behandelten Gruppe 64 % und von der mit reinem Bienengift behandelten Gruppe nur 5 % der Patienten.

In dieser Zeit wurde die Giftextraktgewinnung forciert, da die Nachfrage nach reinen Giften zunahm. Seit 1954 ist die Giftgewinnung durch elektrische Stimulation - ein elegantes und für die Bienen schonendes Verfahren - bekannt. Hierzu wird in einem Bienenstock ein mit Stahldraht und zwei dünnen Kunststofffolien bespannter Rahmen eingebracht. Das Drahtgitter wird im Wechsel geerdet und geladen. Der Stromstoß veranlaßt die Bienen in die Kunststoffolie zu stechen. Der dabei abgegebene Gifttropfen setzt sich auf der unteren Kunststoffolie ab. Eine Kühlvorrichtung dient dazu, die flüssigen Bestandteile des Giftes zu konservieren und die Denaturierung der Giftbestandteile auf ein Minimum zu beschränken. Mit dieser Methode kann innerhalb von 2 Stunden in 20 Bienenstöcken schätzungsweise 1 g Gift gesammelt werden (12, 120, 146). Aufwendig ist dagegen nach wie vor die Gewinnung von Wespengift, da infolge unkontrollierbarer Aggressivität dieser Insekten und geringer Ausbeute elektrische Stimulation nicht möglich ist. Die Giftgewinnung erfolgt also bis heute durch Sammeln von Insekten und Präparieren sowie Extrahieren der Giftsäckchen. Bei 25 kg Wespen, die durchschnittlich von einem Sammler pro Jahr eingefangen werden, ergibt sich eine Ausbeute an Wespengift von ca. 2 Gramm (4, 12, 146).

Inzwischen darf die Wirksamkeit der Hyposensibilisierung von Hymenopterengiftallergien mit reinen Giftexttrakten

durch viele gut kontrollierte Studien als bewiesen gelten (43, 96, 101, 110, 113, 114, 115, 129, 147, 165, 177). Andere Studien machten darüber hinaus deutlich, daß dem GKE kaum eine giftspezifische immunologische Wirkung zugeschrieben werden kann (3, 139, 192), daß vielmehr im Gegenteil die Behandlung mit GKE bei einer Reihe von Patienten zu einer zusätzlichen Sensibilisierung gegen Ganzkörperproteine führt, die mit dem Gift nichts zu tun haben. Diese Sensibilisierung konnte durch spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden. Auch führte die Behandlung mit GKE in einigen Fällen zu serumkrankheitsähnlichen Erscheinungen (2, 43, 61, 64, 85).

Heute ist die Hyposensibilisierungsbehandlung mit Ganzkörperextrakten nur noch dann indiziert, wenn eine respiratorische Allergie gegen im Bienen- bzw. Wespenkörper vorkommende Allergene vorliegt (43, 72).

1.3. Symptomatik

Die Symptomatik bei Hymenopteren-Stichen ist recht unterschiedlich und vielfältig. Die normale Reaktion auf einen Insektenstich besteht in einer Lokalreaktion mit Schmerz, Rötung und einer Schwellung mit einem Durchmesser von wenigen Zentimetern. Die Hauterscheinungen klingen nach 1-2 Tagen ohne Behandlung wieder ab. Nun aber resultiert nicht selten aus einem Stich eine Lokalreaktion, deren Ausdehnung die einer normalen Reaktion weit überschreitet. Sie kann sich auf eine ganze Extremität ausdehnen und auch über mehrere Tage bestehen bleiben. Über den Pathomechanismus solcher Reaktionen wird noch

diskutiert, z.B. ob sie eine immunologische Pathogenese haben und ob sie als Vorläufer systemischer anaphylaktischer Reaktionen anzusehen sind (1, 20, 38, 51, 55, 94) - und als solche einer Hyposensibilisierungsbehandlung bedürfen oder nicht.

Die häufigste Ursache vital bedrohlicher Ereignisse stellen jedoch allergische Reaktionen vom anaphylaktischen Typ dar, die eine IgE-vermittelte Pathogenese haben. Im Gegensatz zu einer systemischen toxischen Wirkung von Hymenopterengift, zu der in der Regel eine Vielzahl von Stichen benötigt wird, genügt bei hierfür sensibilisierten Personen ein einziger Stich, um eine allergische Allgemeinreaktion bis hin zum Tode durch anaphylaktischen Schock auszulösen.

Ebenfalls lebensbedrohliche, ja tödliche Folgen können solche Stiche haben, die an einer sehr ungünstigen Lokalisation erfolgen; geschieht dies beispielsweise im Bereich der oberen Luftwege, so kann es zu einem durch Larynxödem verursachten Erstickungstod kommen.

Zum Tode kann auch der Überfall eines Bienen- oder Wespenschwarmes führen. Durch eine große Anzahl von Stichen - u.zw. über 100 Stiche von Wespen (36) und über 1000 von Bienen (116) - wird nämlich eine so große Menge des Giftes inkorporiert, daß sich eine systemische toxische Symptomatik manifestieren kann, u.zw. vor allem im Bereich des hämatopoetischen Systems, des Nervensystems und des Gastro-Intestinal-Traktes, was schließlich durch Versagen des Herzkreislauf-Systems, der Atmungsorgane und der Nierenfunktion oder durch Hämolyse zum Tode führen kann (14, 28, 36, 125).

In der Literatur sind darüber hinaus eine Reihe weiterer ungewöhnlicher Allgemeinreaktionen auf Insektenstiche beschrieben, bei denen die zugrundeliegenden Mechanismen z.T. noch nicht geklärt sind. Solche Reaktionen umfassen Serumkrankheit, Vaskulitiden, Nephropathien, Enzephalitiden und eine Vielzahl neurologischer Manifestationen (15, 94, 148, 158).

1.4. Bienen- und Wespengift und deren Zusammensetzung

Bienen- und Wespengifte enthalten pharmakologische und biologisch aktive Substanzen: Proteine, Peptide und biogene Amine. Sie unterscheiden sich aber zum einen in der Art der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe, zum anderen - bei Vorhandensein gleicher Giftkomponenten - in deren mengenmäßigen Anteilen. Insgesamt ist die Bienengiftforschung weiter fortgeschritten als die Erforschung des Wespengifts (66).

1.4.1. Bienengift

Obwohl schon viele Forschungsarbeiten zur Untersuchung der Zusammensetzung von Bienengift vorliegen, besteht nach wie vor eine gewisse Unklarheit über einzelne Bestandteile bzw. deren mengenmäßigen Anteil, wie aus der nachfolgenden - 1985 von PRZYBILLA und RING veröffentlichten - Tabelle zu ersehen ist.

Tabelle 1: Inhaltsstoffe von Bienengift (70, 120, 128, 181)

Inhaltsstoff	Anteil %	Molekulargewicht
Proteine		
Phospholipase A2	12	15 800
Hyaluronidase	2	45 000
Saure Phosphatase		49 000
Allergen C		105 000
Peptide		
Melittin	50	2 840 - 2 930
Apamin	2	2 038
Mastzell-degranulieren- des Peptid	2	2 593
Biogene Amine		
Histamin	1	
Dopamin (?)		
Noradrenalin (?)		
Serotonin (?)		

Wichtigstes Allergen des Bienengiftes ist die Phospholipase A2 (42, 43, 71, 78, 79, 161). Über 95 % der bienengiftallergischen Patienten reagierten im Hauttest auf Phospholipase A2 in gleicher oder sogar niedrigerer Konzentration als komplettes Gift, während sie auf andere Giftproteine weniger empfindlich reagierten (91, 161). Neben der allergisierenden Wirkung führt

Phospholipase A2 indirekt über die Spaltung von extrazellulärem Lecithin in Lysolecithin zur Hämolyse und zur Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen.

Umstritten hingegen ist die allergene Potenz von Melittin. LIGHT et al. fanden 1975 in ihrer RAST-Inhibitionsstudie, daß Melittin, wenn überhaupt, nur ein schwaches Allergen sei. In anderen Studien wurden jedoch spezifische IgE-Antikörper gegen Melittin nachgewiesen (66, 69, 78, 79, 126). Dies macht deutlich, daß bei einzelnen Patienten Melittin ein Allergen darstellt; vereinzelt ist es sogar das Hauptallergen. Klarheit über die allergene Bedeutung von Melittin zu bekommen ist deshalb von erheblicher Bedeutung, weil ein von Melittin gereinigtes Bienengift sicher besser verträglich wäre als das komplette Gift (66). Neben der fraglichen allergenen hat Melittin eine direkte hämolytische Wirkung; es zerstört neben Erythrozyten auch Gewebsmastzellen und Thrombozyten, wodurch Histamin und Serotonin freigesetzt werden.

Zu den weiteren Bestandteilen des Bienengiftes, die als Allergene von Bedeutung sind, gehören Apamin, das den Plasmacortisolspiegel erhöht und neurotoxisch wirkt (78, 148); dann Mastzell-degranulierendes Peptid, das neben seiner allergischen Wirkung die Kapillarpermeabilität erhöht und Mastzellen degranuliert (66); darüber hinaus Hyaluronidase, die neben ihrer allergischen Wirkung das Eindringen der Peptidwirkstoffe in das Hautbindegewebe durch Hydrolyse der Mucopolysaccharide erleichtert (98), und schließlich das erst kürzlich entdeckte Allergen C und die saure Phosphatase, die neben ihrer allergischen Wirkung aus Basophilen Histamin freisetzen können (66).

1.4.2. Wespengift

Über die wichtigen Inhaltsstoffe des Wespengifts gibt die nachfolgende - ebenfalls 1985 von PRZYBILLA und RING (128) veröffentlichte - Tabelle Auskunft.

Tabelle 2: Inhaltsstoffe von Wespengift (28, 91, 128, 181)

Inhaltsstoff	Anteil %	Molekulargewicht
Proteine		
Phospholipase A1	6 - 14	37 000
Hyaluronidase	1 - 3	43 000
Antigen 5	3 - 10	23 000
Peptide		
Mastzell-degranulieren- des Peptid	?	1 600
Kinin	?	1 200
Biogene Amine (speziesabhängig)		
Histamin, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin, Azetylcholin		

Wespengift enthält - wie aus der Tabelle ersichtlich - im Unterschied zu Bienengift also kein Melittin und kein Apamin. Die drei Hauptallergene des Wespengifts

sind Phospholipase A1, die neben ihrer allergisierenden Wirkung Hämolyse, die Freisetzung biologisch aktiver Substanzen aus Mastzellen sowie die Unterbrechung der neuromuskulären Übertragung bewirkt (28); dann Hyaluronidase, die für die Ausbreitung des Giftes in das die Einstichstelle umgebende Gewebe verantwortlich ist, sowie Antigen 5, dessen biochemische Funktion bislang noch ungeklärt ist (66, 128, 190).

Neben diesen drei hochmolekularen Substanzen enthält das Wespengift auch niedermolekulares Material, so die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, diese allerdings in unterschiedlicher Zusammensetzung bei dem Gift der einzelnen Wespenarten. Katecholamine sollen einerseits dafür verantwortlich sein, daß sich das Gift so rasch im Körper ausbreitet, andererseits durch lokale Vasokonstriktion verhindern, daß die übrigen Giftallergene rasch durch Enzyme des Gestochenen zerstört werden; daneben können die Katecholamine die Schmerzrezeptoren für diese Allergene sensibilisieren.

Weitere niedermolekulare Substanzen sind Histamin und Serotonin, wobei letzteres die intrazelluläre Penetration des Giftes fördert, u.zw. durch Erhöhung der Zellpermeabilität, sowie außerdem mitverantwortlich ist für die Schmerzreaktion beim Menschen. In einigen Wespengiftarten, vor allem im Hornissengift, ist Acetylcholin enthalten, wobei jedoch dessen genaue Herkunft noch ungeklärt ist (28). Zwar weist die Zusammensetzung des Giftes bei den verschiedenen Vespidae-Arten insgesamt eine große Ähnlichkeit auf, doch bestehen im einzelnen nicht nur qualitative, sondern vor allem auch quantitative Unterschiede (33, 83, 163).

1.5. Aufgabe und Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie, die einer Hypo-sensibilisierungsbehandlung mit reinem Insektengift unterzogen worden waren und bei denen der Therapieerfolg anhand einer Stichprovokationstestung mit dem lebenden Insekt nachgewiesen werden konnte.

Neben der Untersuchung von Zusammenhängen diagnostischer Daten und Therapieerfolg war von besonderem Interesse der Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Therapieerfolg. Es sollte untersucht werden, ob ein Therapieerfolg auch durch serologische Parameter nachgewiesen werden kann und ob ein solcher Nachweis ebenso zuverlässig ist wie die Stichprovokationstestung mit dem lebenden Insekt. Der hierfür in erster Linie in Frage kommende serologische Parameter ist das Auftreten bzw. der Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpern, da dies von nicht wenigen Autoren als Hinweis auf einen bestehenden Schutz angesehen wird.

2. METHODIK UND PATIENTENGUT

2.1. Diagnostik der Bienen- und Wespengiftallergie

Die Diagnostik der Bienen- und Wespengiftallergie ruht auf drei Pfeilern, nämlich der Anamnese, den In-vivo-Tests (Prick- und Intrakutantest) sowie den In-vitro-Tests (Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper und spezifischer IgG-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift aus dem Serum).

2.1.1. Anamnese

Die Angaben der Patienten zur Vorgeschichte sind von besonderer Wichtigkeit. In der Regel wird deshalb dem Patienten ein ganz bestimmter Katalog von Fragen vorgelegt, u.zw. vor allem den Zeitpunkt der letzten systemischen Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich, die Art der Symptomatik sowie das Zeitintervall zwischen Stich und Beginn der Symptomatik betreffend. Zu prüfen ist dann besonders auch, inwiefern die vom Patienten gemachten Angaben zur Symptomatik einer Reaktion vom anaphylaktischen Typ zuzurechnen sind. Eine solche Symptomatik manifestiert sich vorwiegend an der Haut, in der Mundhöhle, im Atmungssystem, im Gastro-Intestinal-Trakt und im Herz-Kreislauf-System. Die Reaktionen reichen von Flush und Urtikaria über Kribbeln im Rachen und Juckreiz am Gaumen sowie Glottisödem und Bronchospasmus bis zu Atemstillstand, des weiteren über Übelkeit und Erbrechen bis zu Defäkation. Vorrangig sind Herz und Kreislauf betroffen, und zwar kommt es zu Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Rhythmusstörungen und schließlich zu Schock und Herzstillstand. Die Zuordnung zu dem entsprechenden Schweregrad der systemischen Reaktion wird nach einer von RING veröffentlichten Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (128, 146, 147), also der in Tabelle 3 gezeigten Einteilung vorgenommen, wobei sich die Einteilung in die Schweregrade I bis IV entsprechend der Intensität der anaphylaktischen Symptomatik bewährt hat.

Tabelle 3: Schweregradskala zur Klassifizierung
anaphylaktoider Reaktionen (128, 146, 147)

Grad	Haut	Gastrointestinal- Trakt	Respirations- Trakt	Herz- Kreislauf
I	Juckreiz Urtikaria Flush			
II	Juckreiz Urtikaria Flush	Nausea	Dyspnoe	Tachykardie ($\Delta > 20/\text{min}$) Hypotension ($\Delta > 20\text{mmHg}$ systolisch)
III	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Broncho- spasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Atem- stillstand	Kreislauf- stillstand

Von Bedeutung ist auch die Antwort auf die Frage nach der Art des Insekts. Eine eindeutige Identifizierung ist allerdings nicht immer möglich. Weitere Fragen betreffen dann noch Lokalisation, frühere Reaktionen auf Stiche, atopische Erkrankungen sowie evtl. vorhandene familiäre Belastung bezüglich einer Insektengiftallergie (30, 66, 146).

2.1.2. Hauttest mit Bienen- bzw. Wespengift

Alle Patienten mit anamnestisch systemischen Reaktionen wurden zur Testung stationär aufgenommen. Die Testung selbst erfolgte unter anästhesiologischer Notfallbereitschaft. Zunächst wurde der Prick-Schwellentest, in der Regel sowohl mit Bienen- als auch mit Wespengift (Reless^R, Pharmacia, Freiburg), an der Unterarmbeuge-seite durchgeführt. Dabei wurde mit einer Konzentration von 0,01 µg/ml begonnen und diese schrittweise in Zehnerpotenzen bis auf 100 µg/ml gesteigert. Fiel der Prick-Test negativ aus, so wurde intrakutan mit 0,1 bis 1,0 µg/ml getestet. 1,0 µg/ml wird allgemein als Grenzdosis angesehen, d.h., daß es sich bei bis dahin positivem Ausfall mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie handelt.

2.1.3. In-vitro-Tests

A. Bestimmung des Gesamt-IgE

Zur Bestimmung des Gesamt-Serum-IgE wurde der PRIST (= Papier-Radio-Immuno-Sorbens-Test) verwendet. Der PRIST ist ein direkter Radio-Immun-Assay. An ein Papierscheibchen als unlösliche Phase wird ein Anti-IgE kovalent gebunden, welches mit dem IgE des Patientenserums reagiert. Nach sorgfältigem Waschen wird radioaktiv markiertes Anit-IgE zugesetzt, welches mit dem gebundenen IgE einen Komplex bildet. Die anschließend gemessene Radioaktivität des Komplexes ist direkt proportional zur IgE-Konzentration in der unbekannten Probe. Die Gesamt-IgE-Serumkonzentration

wird in Maßeinheit kU/l angegeben (146). Der Normbereich des Gesamt-IgE liegt für nicht-atopische Erwachsene bei ca. 20 - 100 U/ml, so daß bei Werten > 100 U/ml an eine atopische Erkrankung zu denken ist (77).

B. Bestimmung der spezifischen Antikörper der Klasse IgE

Der RAST (= Radio-Allergo-Sorbens-Test) unterscheidet sich vom PRIST darin, daß an ein Papierscheibchen anstelle des Anti-IgE ein Allergen gebunden wird. Hierdurch ist es möglich, spezifische gegen das Allergen gerichtete Antikörper der Klasse IgE im Serum zu messen und somit den Nachweis der IgE-vermittelten Reaktion, die als die klassische anaphylaktische Reaktion bezeichnet wird, zu erbringen (146). Die Ergebnisse der RAST-Untersuchung werden in %-gebundener Aktivität gemessen und unter Zuhilfenahme von Standardseren den RAST-Klassen 0 bis 4 zugeordnet (77): RAST-Klasse 0 entspricht einer gebundenen Aktivität 2 %, RAST-Klasse 1 einer gebundenen Aktivität von 2 - 6 %, RAST-Klasse 2 einer von 6 - 10 %, RAST-Klasse 3 einer von 10 - 25 % und RAST-Klasse 4 einer gebundenen Aktivität von 25 - 40 %, je nach Referenzserum auch über 40 %.

C. Bestimmung der spezifischen Antikörper der Klasse IgG

Der direkte Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern erfolgt nach einem ähnlichen Prinzip wie beim RAST, u.zw. durch Zusetzen von Anti-IgG anstelle des Anti-IgE. Allerdings enthält die dafür gebräuchliche Bezeichnung "IgG-RAST" einen Widerspruch, da ja der RAST zum Nachweis der spezifischen IgE-Antikörper dient.

2.2. Indikation zur Hyposensibilisierungsbehandlung

Anhand der Ergebnisse von anamnestischer Befragung, Hauttestung und RAST wurde die Indikation zur Hyposensibilisierungsbehandlung entsprechend dem in Tabelle 4 gezeigten Punkteschema geprüft.

Tabelle 4: Punkteschema für die Bewertung der Untersuchungsergebnisse bei Hymenopterengift-Allergie: Indikation zur Hyposensibilisierung: ≥ 5 Punkte (mod. nach URBANEK) (128, 146)

Punkte	0	1	2
Anamnese	Ø (oder nur lokal)	leichte Reaktion (Grad I)*	schwere Reaktion (Grad II - IV)*
Hauttest-schwelle	Ø	Prick: 100 µg/ml i.c. $\geq 0,1$ µg/ml	Prick: ≤ 10 µg/ml i.c. $\leq 0,01$ µg/ml
RAST	0	1	2 - 4

* Einteilung nach RING (siehe Tabelle 3)

In der Regel ist eine Indikation zur Hyposensibilisierung gegeben, wenn ein Patient 5 oder mehr Punkte erzielt. Ausnahmen sind aber in einzelnen Fällen zulässig, z.B. bei anamnestisch besonders schwerer Allgemeinreaktion.

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten wurde der RAST sowohl für Biene als auch für Wespe durchgeführt. Ergab sich dabei eine Sensibilisierung sowohl auf Bienen- als auch auf Wespengift, d.h. wurden für beide Insekten nach obigem Schema 5 oder mehr Punkte erzielt, so lag die Indikation für eine Hyposensibilisierung sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift vor.

2.3. Therapie

2.3.1. Hyposensibilisierung

Eingeleitet wurde die Therapie mit einem unter stationären Bedingungen durchgeführten Schnellverfahren. Die ansteigenden Dosen von Insektengift wurden jeweils subkutan in die Streckseite des Oberarms injiziert. Es wurden maximal 4 Injektionen pro Tag verabreicht, u.zw. mit einem Intervall von jeweils 2 Stunden zwischen den einzelnen Injektionen. Die durchschnittliche Dauer der klinischen Hyposensibilisierung betrug 14 Tage. Begonnen wurde mit 0,1 ml von einem Hundertstel der niedrigsten im Prick-Test positiven Konzentration und dann über 0,2, 0,4 und 0,8 ml zur nächsthöheren Konzentration gesteigert. Reagierte ein Patient erst im Intrakutantest, so wurde mit einem Zehntel dieser Konzentration begonnen und dann wiederum so, wie beim Prick-Test beschrieben, gesteigert. Die Injektionen erfolgten nach dem in Tabelle 5 gezeigten Dosierungsschema (128, 146).

Tabelle 5: Dosierungsschema zur Schnell-Hyposensibilisierung mit Hymenopterengift. Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist eine individuelle Dosisanpassung erforderlich (128, 146)

Tag	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (ml)	Dosis (μg)
1	0,0001	0,1	0,00001
		0,2	0,00002
		0,4	0,00004
		0,8	0,00008
2	0,001	0,1	0,0001
		0,2	0,0002
		0,4	0,0004
		0,8	0,0008
3	0,01	0,1	0,001
		0,2	0,002
		0,4	0,004
		0,8	0,008
4	0,1	0,1	0,01
		0,2	0,02
		0,4	0,04
		0,8	0,08
5	1,0	0,1	0,1
		0,2	0,2
		0,4	0,4
		0,8	0,8
6	10,0	0,1	1,0
		0,2	2,0
		0,4	4,0
		0,8	8,0
7	100,0	0,1	10
		0,2	20
		0,3	30
		0,4	40
8	100,0	0,5	50
		0,6	60
		0,7	70
		0,8	80
9	100,0	0,9	90
		1,0	100

Sobald die Endkonzentration von 100 µg/ml erreicht war, fand die Dosissteigerung in Intervallen von 0,1 ml statt, u.zw. bis zur Erhaltungsdosis von 100 µg.

Im Anschluß an die klinische Behandlung erfolgte eine ambulante Fortführung der Hyposensibilisierung, u.zw. zunächst mit Injektionen einmal pro Woche (dies zweimal), dann im Abstand von 2, 3 und schließlich 4 Wochen. Dieser Injektions-Abstand von 4 Wochen blieb während der folgenden Dauertherapie unverändert.

Im Verlauf der Hyposensibilisierungsbehandlung traten an Nebenwirkungen bei fast allen Patienten mehr oder weniger ausgeprägte Lokalreaktionen auf. Nicht selten kam es auch zu systemischen anaphylaktischen Reaktionen. Diese verliefen in der Regel milde. Je nach Auftreten von Nebenwirkungen und deren Schweregrad wurde der Therapieplan individuell gestaltet, d.h. es wurden vorübergehend Dosisreduktionen vorgenommen oder aber nur wiederholt die gleiche Menge gegeben, bis sie vertragen wurde. Hierdurch war es möglich, schließlich bei den Patienten die angestrebte Erhaltungsdosis von 100 µg zu erreichen.

Die Nebenwirkungen sowohl bei der Hyposensibilisierungsbehandlung wie auch bei der Stichprovokation wurden wie folgt bewertet (129):

1. keine Reaktion (kR):

Quaddel an der Einstichstelle nicht größer als 5 cm im Durchmesser;

2. gesteigerte Lokalreaktion (gL):

Quaddel an der Einstichstelle größer als 5 cm im Durchmesser;

3. Allgemeinreaktion (Unterteilung nach Schweregrad I - IV entsprechend der oben in Tabelle 3 wiedergegebenen Schweregradskala), wobei unterschieden wird zwischen

a) milder Allgemeinreaktion (mA):

nur Hauterscheinungen und subjektive Beschwerden;

b) schwerer Allgemeinreaktion (sA):

objektiv faßbare respiratorische oder kardio-vaskuläre Symptomatik bis hin zum Schock.

2.3.2. Kontrolle des Therapieerfolges

Im Verlauf der Dauertherapie wurde eine Stichprovokation mit einem lebenden Insekt durchgeführt. Die dafür benötigten Wespen lieferte die Feuerwehr, u.zw. nachdem sie zur Beseitigung von Wespennestern eingesetzt worden war; die Bienen wurden hingegen von Imkern zur Verfügung gestellt. Die Durchführung des Expositionstests erfolgte in der Klinik unter Notfallbedingungen, d.h. mit liegendem intravenösem Zugang und in Anwesenheit einer anästhesiologischen Notfallbereitschaft. Das Insekt wurde in einem Drahtkörbchen auf dem Oberarm des Patienten abgesetzt und mit einem Gegenstand solange provoziert, bis es stach.

Als weitere Therapiekontrolle wurden die serologischen Parameter t-IgE, s-IgE und s-IgG bestimmt, und zwar als Verlaufskontrolle vor Beginn der klinischen Hyposensibilisierung (kHS), nach Beendigung der kHS und vor der Stichprovokation.

2.4. Patientengut

Insgesamt wurden 84 Patienten mit einer Hymenopteren-giftallergie erfaßt, die nach den zuvor beschriebenen Kriterien für eine Hyposensibilisierungsbehandlung ausgewählt worden waren und bei denen eine Erfolgskontrolle der Therapie durch einen Provokationsstich mit dem lebenden Insekt durchgeführt worden war. Die Dauer der Hyposensibilisierung bis zur Stichprovokation reichte von 6 - 18 Monaten; alle Therapien erfolgten in der Zeit zwischen Dezember 1978 und Oktober 1982.

40 Patienten wurden mit Bienengift, 40 mit Wespengift und 4 Patienten sowohl mit Bienen- als auch mit Wespengift hyposensibilisiert. Die Erhaltungsdosis für die Langzeithyposensibilisierung betrug 100 µg. Bei 6 Patienten, die mit Allgemeinreaktionen auf die erste Stichprovokation reagiert hatten, wurde die Erhaltungsdosis der Hyposensibilisierung auf 150 bzw. 200 µg gesteigert und dann eine weitere Stichprovokation vorgenommen.

die Gruppe der Bienen- und die der Wespengiftallergiker wurden getrennt voneinander einer statistischen Analyse unterzogen. Nur bei den serologischen Parametern wurde ein Vergleich zwischen Bienengiftallergiker- und Wespengiftallergikergruppe vorgenommen. Die Gruppe der sowohl mit Bienen- als auch mit Wespengift Hyposensibilisierten war zu klein, um sie einer statistischen Analyse zu unterziehen; sie wurde demzufolge nur deskriptiv dargestellt.

2.5. Statistische Auswertung

2.5.1. Deskriptive Statistik

Folgende Methoden der beschreibenden Statistik kamen zur Auswertung:

- Berechnung des arithmetischen Mittels ($\bar{x}$) und der Standardabweichung (s) für die Merkmale Alter, Stärke der Reaktion auf den letzten Hymenopterenstich vor Beginn der Hyposensibilisierung (HS), Latenz zwischen Stich und Beginn der HS sowie Zeitdauer zwischen Hyposensibilisierung und Stichprovokation.
- Berechnung des geometrischen Mittels (G) für die serologischen Parameter unter Verwendung des dekadischen Logarithmus. Die Streuung wird über die Angabe der Variationsweite (Range = Minimalwert bis Maximalwert) gekennzeichnet.
- Berechnung des Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen Alter und serologischen Parametern.

2.5.2. Inferenzstatistik

Zur statistischen Signifikanzprüfung wurden folgende Verfahren herangezogen:

- χ^2 -Test zur Überprüfung der Geschlechtsunterschiede im Verhalten bei der Stichprovokation.

- U-Test nach MANN & WHITNEY als nonparametrisches Verfahren zur Überprüfung der Unterschiede in der zentralen Tendenz von Alter, anamnestischen diagnostischen Daten, Verträglichkeit klinischer und ambulanter Hyposensibilisierung, Zeitdauer zwischen Beginn der Hyposensibilisierung und Stichprovokation sowie den serologischen Parametern und dem Ergebnis bei der Stichprovokation (keine Reaktion, gesteigerte Lokalreaktion und systemische Reaktion).
- Wilcoxon-Test als nonparametrisches Verfahren zur Überprüfung der Unterschiede in der zentralen Tendenz der serologischen Parameter im Verlauf der Hyposensibilisierung zu den drei Zeitpunkten vor der HS, nach der kHS und vor der Provokation.

Die Korrelationskoeffizienten wurden nach der Methode von FISHER geprüft.

Es wurde stets der einseitige Test durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patienten mit Bienengiftallergie

3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Bienengiftallergie

Das Alter der insgesamt 84 Patienten lag zwischen 7 und 70 Jahren. Über die Alters- und Geschlechtsverteilung der 40 Patienten mit Bienengiftallergie gibt die folgende Übersicht Auskunft.

Tabelle 6: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Bienengiftallergie (n = 40)

Alter in Jahren	Anzahl (%)	Geschlecht	
		m	w
0 - 10	3 (7,5 %)	1	2
11 - 20	16 (40,0 %)	11	5
21 - 30	4 (10,0 %)	2	2
31 - 40	7 (17,5 %)	4	3
41 - 50	6 (15,0 %)	5	1
51 - 60	4 (10,0 %)	1	3

Das Alter der Patienten mit Bienengiftallergie lag zwischen 7 und 57 Jahren, das durchschnittliche Alter ($\bar{x}$) betrug 27,7 Jahre mit einer Standardabweichung (s) von ± 15 . 24 der Patienten (= 60,0 %) waren männlich, 16 (= 40,0 %) weiblich. Die Verteilung auf die einzelnen Altersdezennien ist der obigen Aufstellung zu entnehmen. So lag das Alter von 67,5 % der Patienten zwischen 10 und 40 Jahren; nimmt man den Anteil derjenigen, deren Alter zwischen 10 und 50 Jahren lag, so kommt man gar auf 82,5 %.

Der Altersgipfel liegt mit 40 % deutlich im 2. Dezennium; im 3. Dezennium fällt die Zahl stark ab und nimmt dann im 4. und 5. Dezennium wieder geringfügig zu. Eine genauere Betrachtung der Altersverteilung getrennt nach Geschlechtern ergab keine neuen Gesichtspunkte.

3.1.2. Diagnostik

A. Anamnestische Daten

Bei den insgesamt 40 untersuchten Patienten mit Bienengiftallergie konnten bei 5 Patienten (12,5 %) anamnestisch atopische Erkrankungen (3 Patienten mit atopischem Ekzem, 2 Patienten mit Rhinitis allergica) festgestellt werden. Bei Verwandten ersten Grades bestanden in 6 Fällen (15 %) atopische Erkrankungen (3 Verwandte mit Rhinitis allergica, 2 Verwandte mit atopischem Ekzem, 1 Verwandte mit Asthma bronchiale); in 6 Fällen (15 %) lag eine Allergie gegen Biene oder Wespe vor.

Der Zeitpunkt der letzten systemischen Bienen-Stichreaktion lag durchschnittlich 14,2 Monate zurück und umfaßte eine Variationsweite zwischen einem und 120 Monaten. Die systemischen Reaktionen verteilten sich wie folgt:

Schweregrad I	:	5 Patienten (12,5 %)
II	:	19 Patienten (47,5 %)
III	:	15 Patienten (37,5 %)
IV	:	1 Patient (2,5 %)

Der durchschnittliche Schweregrad lag bei $\bar{x} = 2,3$ bei einer Streuung von $s = 0,6$.

Eine sichere Identifikation des verursachenden Insekts gelang 25 Patienten (62,5 %).

B. Hauttest

Bei 23 Patienten wurde der Prick-Schwellentest mit Bienen- und Wespengift durchgeführt, in den übrigen Fällen wurde ausschließlich mit Bienengift-extrakt getestet.

Die Reaktionsschwelle lag im Prick-Test bei einem Patienten bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml Bienengift, bei 5 Patienten bei 1 µg/ml, bei 13 Patienten bei 10 µg/ml, bei 16 Patienten bei 100 µg/ml und bei 5 Patienten intrakutan bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml. Tabelle 7 zeigt unter Angabe des prozentualen Anteils die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Reaktionsschwellen.

Tabelle 7: Verteilung der Reaktionsschwellen im Hauttest bei Patienten mit Bienengift-allergie (n = 40)

Giftkonzentration in µg/ml	Anzahl (%)
P 0,1	1 Patient (2,5 %)
1	5 Patienten (12,5 %)
10	13 Patienten (32,5 %)
100	16 Patienten (40,0 %)
Ic 0,1	5 Patienten (12,5 %)
1,0	--- (0 %)

C. RAST

Auf die einzelnen RAST-Klassen verteilten sich die Patienten wie folgt: 4 Patienten entfielen auf die

RAST-Klasse 0, 2 Patienten auf die RAST-Klasse 1, 11 Patienten auf die RAST-Klasse 2, 14 Patienten auf die RAST-Klasse 3 und 8 Patienten auf die RAST-Klasse 4. Der überwiegende Teile der Patienten war also den höheren RAST-Klassen 2 bis 4 zuzurechnen und zwar 84,6 %. Die Verteilung ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verteilung der RAST-Klassen bei Patienten mit Bienengiftallergie (n = 39)

RAST-Klasse	Anzahl (%)
0	4 Patienten (10,3 %)
1	2 Patienten (5,1 %)
2	11 Patienten (28,2 %)
3	14 Patienten (35,9 %)
4	8 Patienten (20,5 %)

Von einem Patienten lagen keine Daten vor.

Die durchschnittliche RAST-Klasse lag bei $\bar{x} = 2,5$ bei einer Streuung von $s = 1,2$.

D. s-IgG

Bei der Erfassung des spezifischen IgG wiesen 14 Patienten eine Konzentration im Bereich von 0 - 20 kU/l auf, 5 Patienten eine im Bereich von 21 - 100 kU/l, 7 Patienten eine im Bereich von 101 - 300 kU/l und 4 Patienten eine im Bereich von 301 bis 700 kU/l. Die einzelnen Werte sowie die prozentuale Verteilung sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Verteilung des s-IgG bei Patienten mit Bienengiftallergie (n = 30)

s-IgG-Konzentration in kU/l	Anzahl (%)
0 - 20	14 Patienten (35,0 %)
21 - 100	5 Patienten (12,5 %)
101 - 200	4 Patienten (10,0 %)
201 - 300	3 Patienten (7,5 %)
301 - 400	3 Patienten (7,5 %)
401 - 700	1 Patient (2,5 %)

Von 10 Patienten (25 %) lagen keine Angaben vor.

3.1.3. Hyposensibilisierung

A. Verträglichkeit der klinischen Hyposensibilisierung

Während der klinischen Hyposensibilisierung (kHS) traten folgende Reaktionen auf:

keine Reaktion (kR)	: 8 Patienten (21,0 %)
gesteigerte Lokalreaktion (gL)	: 12 Patienten (31,6 %)
milde Allgemeinreaktion (mA)	: 18 Patienten*(47,4 %)
starke Allgemeinreaktion (sA)	: -- Patienten (0 %)
keine Daten	: 2 Patienten

* Berücksichtigt sind hier auch sämtliche Patienten, bei denen im Verlauf der kHS lediglich eine einmalige milde Allgemeinreaktion beobachtet wurde (11 Patienten = 28,9 %), sonst gesteigerte Lokalreaktion oder keine Reaktion.

B. Verträglichkeit der ambulanten Hyposensibilisierung

Im Verlauf der ambulanten Hyposensibilisierung konnten folgende Reaktionen beobachtet werden:

keine Reaktion (kR)	: 25 Patienten (65,8 %)
gesteigerte Lokalreaktion (gL)	: 3 Patienten (7,9 %)
milde Allgemeinreaktion (mA)	: 10 Patienten*(26,3 %)
starke Allgemeinreaktion (sA)	: -- Patienten (0 %)
keine Daten	: 2 Patienten

*Davon bei 8 Patienten (21,1 %) einmalige mA, sonst gL oder kR.

3.1.4. Therapie-Erfolgskontrolle

A. Latenz zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation

Die Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation betrug:

1 - 5 Monate bei 9 Patienten	(22,5 %)
6 - 10 Monate bei 15 Patienten	(37,5 %)
11 - 15 Monate bei 12 Patienten	(30,0 %)
16 - 20 Monate bei 3 Patienten	(7,5 %)
länger als 20 Monate bei 1 Patient	(2,5 %)

Die durchschnittliche Zeitdauer betrug $\bar{x} = 9,5$ Monate bei einer Streuung von $s = 5,0$ Monaten.

B. Ergebnisse der Stichprovokationstestung

Bei der Stichprovokation traten folgende Reaktionen auf:

keine Reaktion (kR)	:	29 Patienten (72,5 %)
gesteigerte Lokalreaktion (gL)	:	4 Patienten (10,0 %)
systemische Reaktion (sR)	:	7 Patienten (17,5 %)*

*Sämtliche Patienten: milde sR

Insgesamt erwiesen sich (einschließlich der Patienten mit gL) 33 Patienten (= 82,5 %) als geschützt.

3.1.5. Zusammenhang zwischen diagnostischen Daten und Therapieerfolg

Zur möglichen Gewinnung prognostischer Variablen für den Erfolg der Hyposensibilisierung wurde eine Reihe von diagnostischen Parametern der 3 Gruppen (kR, gL, sR) auf ihren Zusammenhang mit dem Verhalten bei der Stichprovokation überprüft.

A. Alter und Geschlecht

Tabelle 10 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung hinsichtlich der drei verschiedenen Reaktionstypen und im Verhältnis zur Gesamtgruppe.

Tabelle 10: Alters- und Geschlechtsverteilung für die drei unterschiedlichen Reaktionstypen (kR, gL, sR) und die Gesamtgruppe der Patienten mit Allergie auf Bienengift (arithmetisches Mittel, Standardabweichung)

Verhalten bei Stichprovokation	Geschlecht		Alter $\bar{x}$ (s)
	m	w	
keine Reaktion (kR) n = 29	16	13	25,6 (14,7)
gesteigerte Lokalreaktion (gL) n = 4	4	-	29,5 (11,1)
systemische Reaktion (sR) n = 7	5	2	35,7 (16,8)
Gesamtgruppe n = 40	25	15	27,5 (15,0)

Die Geschlechtsverteilung weist in allen drei Gruppen eine stärkere Besetzung mit männlichen Patienten auf, wobei die Gruppe gL ausschließlich aus Männern besteht.

Die beobachteten Gruppenunterschiede erwiesen sich im CHI^2 -Test als statistisch nicht signifikant. Jedoch ist ein Trend zu beobachten, daß bei zunehmendem Alter die Reaktion stärker wird.

In der Altersverteilung liegt die Gruppe sR ($\bar{x}$ = 35,7 J.) um durchschnittlich 10 Jahre höher als Gruppe kR ($\bar{x}$ = 25,6 J.), während Gruppe gL mit einem Wert von $\bar{x}$ = 29,5 J. eine Zwischenposition einnimmt. Der Altersunterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant (U-Test).

B. Anamnestiche Daten

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der letzten systemischen Bienen-Stichreaktion, Schweregrad der Reaktion hierbei, nachgewiesener atopischer Diathese und unterschiedlicher Reaktion auf die Stichprovokation konnte nicht nachgewiesen werden (U-Test).

C. Hauttest und RAST

Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen unterschiedlicher Schwelle im Hauttest, RAST-Klasse und Verhalten bei der Stichprovokation festgestellt werden (U-Test).

D. Verträglichkeit der klinischen und ambulanten Hyposensibilisierung, Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation

Weiterhin wurde die prädiktive Bedeutung von Unverträglichkeitsreaktionen während ambulanter und klinischer Hyposensibilisierung sowie die Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation untersucht: Auch hier waren die erhaltenen Werte nicht signifikant (U-Test).

3.1.6. Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Therapieerfolg

A. Verhalten des Gesamt-IgE (t-IgE)

Aus der nachstehenden Tabelle 11 ist das Verhalten des Gesamt-IgE (kU/l) zu den drei verschiedenen Zeitpunkten, also vor Beginn der Hyposensibilisierung, nach der klinischen Hyposensibilisierung und vor der Stichprovokation, für die drei Gruppen (kR, gL, sR) zu entnehmen. Angegeben sind jeweils das geometrische Mittel und in Klammern die Variationsweite (Minimalwert - Maximalwert).

Infolge teilweise nicht ganz vollständiger Daten unterscheiden sich die Gruppenstärken leicht von den Ausgangszahlen.

Tabelle 11: Verteilung des Gesamt-IgE (kU/l) zu den drei Meßzeitpunkten vor der Hyposensibilisierung (vor HS), nach der klinischen Hyposensibilisierung (nach kHS) und vor der Stichprovokation für die drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR; geometrisches Mittel, in Klammern Variationsweite)

Gruppe	vor HS	nach kHS	vor Provokation
keine Reaktion n = 27	118,3 (8-1960)	152,9 (10-2990)	123,3 (5-1110)
gesteigerte Lokalreaktion n = 4	42,0 (6-1550)	97,5 (15-3800)	70,2 (7-3800)
systemische Reaktion n = 7	81,5 (14-470)	116,7 (40-345)	97,7 (10-820)

Zu allen drei Meßzeiten liegen die Werte des t-IgE der Gruppe, die die Stichprovokation vertragen hatte (= kR), höher als in den beiden übrigen Gruppen, wobei die Gruppe mit gesteigerter Lokalreaktion insgesamt jeweils die niedrigsten Werte aufweist und die Gruppe, die auf die Stichprovokation mit einer systemischen Reaktion antwortete (= sR) eine Mittelposition einnimmt.

Im U-Test ergaben sich folgende Resultate für den Vergleich zwischen der Gruppe kR und sR:

Zeitpunkt:	vor HS	U = 54,5	$\alpha < 0.05$
	nach kHS	U = 89	n. s.
	vor Provokation	U = 51,5	$\alpha < 0.05$

Die Unterschiede sind für die Zeitpunkte vor HS und vor Provokation auf dem Niveau von $\alpha \leq 0.05$ signifikant.

Eine Signifikanzprüfung der Unterschiede zur Gruppe GL wurde hier (wie schon bei 3.1.5., Abschnitte B und C) wegen ihrer unklaren Zwischenposition und der geringen Gruppenstärke nicht durchgeführt.

B. Verhalten des spezifischen IgE (s-IgE)

Einen Überblick über die Verteilung der s-IgE-Werte (%-gebundene Aktivität im RAST) der drei Reaktionsgruppen zu den drei Zeitpunkten, also vor HS, nach kHS und vor Provokation, gibt Tabelle 12.

Dabei zeigt sich, daß bei den Patienten, die die Provokation vertragen hatten, das spezifische IgE nach der klinischen Hyposensibilisierung (kHS) anstieg, dann aber bis zur Provokation wieder abfiel, allerdings nicht unter den Ausgangswert. Im Gegensatz dazu war das s-IgE bei der Gruppe, die eine systemische Reaktion auf die Stichprovokation gezeigt hatte, nach der kHS unter den Ausgangswert abgefallen und änderte sich auch kaum mehr bis zum Meßzeitpunkt vor der Provokation.

Tabelle 12: Verhalten der spezifischen IgE-Werte (%-gebundene Aktivität im RAST) der drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Provokation; geometrisches Mittel, in Klammern Variationsweite)

Gruppe	vor HS	nach kHS	vor Provokation
keine Reaktion n = 29	12,2 (1,3-44,2)	17,9 (5,0-45,2)	13,5 (5,0-42,0)
gesteigerte Lokalreaktion n = 4	3,7 (1,4-34,7)	9,7 (2,8-36,8)	5,4 (1,5-36,8)
systemische Reaktion n = 7	14,4 (5,9-40,2)	11,0 (1,3-45,0)	11,7 (1,3-34,5)

Die Werte im Vergleich zwischen Gruppe kR und Gruppe sR verhalten sich uneinheitlich. Zum Zeitpunkt vor HS liegt der s-IgE-Wert der Gruppe sR etwas höher, zu den beiden übrigen Zeitpunkten ist es umgekehrt. Die vier Patienten in der Gruppe gL hatten zu allen drei Zeitpunkten die niedrigsten Werte.

Im U-Test ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen kR und sR.

vor HS	U = 96	n. s.
nach kHS	U = 73	n. s.
vor Provokation	U = 86	n. s.

C. Verhalten des spezifischen IgG (s-IgG)

Von besonderer Bedeutung war die Untersuchung des spezifischen IgG.

Die nachfolgende Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der drei Reaktionsgruppen zu den drei Zeitpunkten.

Tabelle 13: Verhalten der spezifischen IgG-Werte (kU/l) der drei Reaktionsgruppen (kR, gl, sR) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.; geometrisches Mittel, Variationsweite in Klammern)

Gruppe	vor HS	nach kHS	vor Provokation
keine Reaktion n = 10	23,4 (5-340)	144,4 (5-900)	191,0 (5-1110)
gesteigerte Lokalreaktion n = 0	---	---	---
systemische Reaktion n = 4	52,1 (10-362)	138,8 (10-650)	101,9 (10-820)

Die s-IgG-Werte sind im Vergleich zwischen den Gruppen kR und sR sehr heterogen: Der Wert der sR-Gruppe zum Zeitpunkt vor HS liegt mehr als doppelt so hoch, nach der kHS um ein wenig niedriger und vor der Provokation nahezu doppelt so niedrig.

Die statistische Signifikanzprüfung ergab folgende Resultate:

vor HS	U = 25	n. s.
nach kHS	U = 17	n. s.
vor Provokation	U = 13	n. s.

Keiner der erhaltenen Unterschiede ist somit statistisch signifikant.

3.1.7. Verhalten der serologischen Parameter im Therapieverlauf

A. Verhalten des Gesamt-IgE

Aus Tabelle 11 ist zu ersehen, daß es in allen drei Reaktionsgruppen zu einem Anstieg des Gesamt-IgE nach der klinischen Hyposensibilisierung kam, danach zu einem Abfall, der zum Provokationszeitpunkt nicht ganz das Ausgangsniveau erreichte.

Für eine statistische Signifikanzprüfung (Wilcoxon-Test) besaß nur die Gruppe "keine Reaktion" eine ausreichende Gruppenstärke.

Die erhaltenen Resultate lauten:

Vergleich vor HS - nach kHS	:T = 55	n. s.
vor HS - vor Provokation	T = 72,5	n. s.
nach kHS - vor Provokation	T = 56	n. s.

Sämtliche Unterschiede erweisen sich als statistisch nicht signifikant. Abbildung 1 liefert eine graphische Darstellung des Verhaltens des Gesamt-IgE bei den drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.).

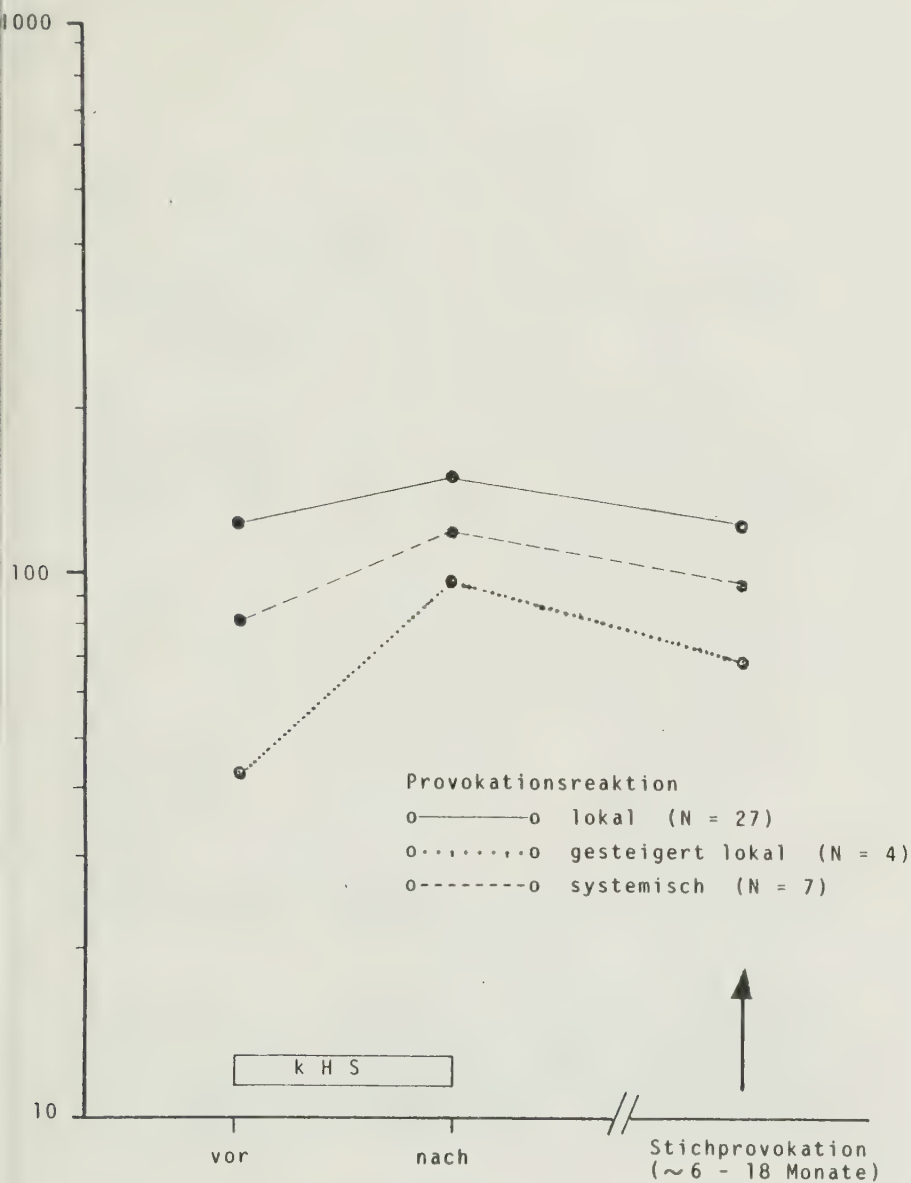


Abb. 1 Verhalten des Gesamt-IgE- (kU/l) bei Patienten mit Bienengiftallergie (geometrisches Mittel)

B. Verhalten des spezifischen IgE

Aus Tabelle 12 geht hervor, daß es bei den Gruppen, die die Stichprovokation vertragen oder nur eine gesteigerte Lokalreaktion gezeigt hatten, zu einem Anstieg des spezifischen IgE nach der kHS kam, danach zu einem Abfall nicht ganz auf das Ausgangsniveau.

Die 7 Patienten mit systemischer Reaktion zeigen eine Sonderstellung: Der höchste s-IgE-Wert liegt hier zum Zeitpunkt vor HS, danach kommt es zu einem Abfall nach der kHS und einem kleinen Anstieg zum Zeitpunkt vor der Provokation.

Für eine statistische Signifikanzprüfung waren nur die Daten der Gruppe, die die Stichprovokation vertragen hatte (kR), ausreichend. Die Ergebnisse sind:

Vergleich vor HS	- nach kHS	:T = 136	$\alpha < 0.05$
vor HS	- vor Provokation:	T = 181,5	n. s.
nach kHS	- vor Provokation:	T = 125	$\alpha < 0.05$

Der Anstieg des s-IgE während der kHS sowie der Abfall bis zum Provokationszeitpunkt sind statistisch signifikant.

Abbildung 2 zeigt in graphischer Darstellung das Verhalten des spezifischen IgE bei den drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.).

(%RAST)

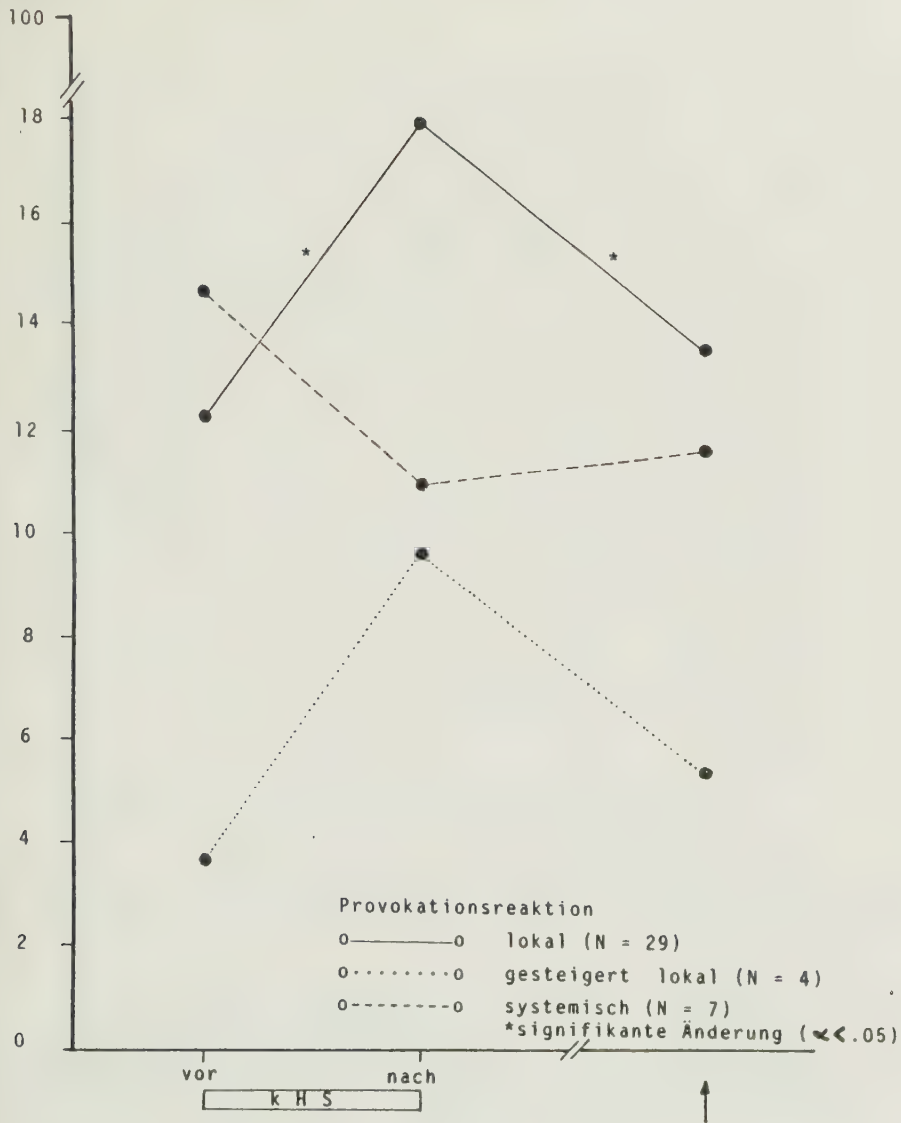


Abb. 2 Verhalten des spezifischen IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) bei Patienten mit Bienen-giftallergie (geometrisches Mittel)

C. Verhalten des spezifischen IgG

Die Patienten, die den Provokationsstich vertragen hatten (kR), zeigten nach der klinischen Hyposensibilisierung einen 6fachen Anstieg des spezifischen IgG und bis zur Provokation einen weiteren 2fachen Anstieg des Ausgangswertes - im Verlauf der Therapie also einen 8fachen Anstieg. Anders verhielt es sich bei den Patienten, bei denen der Provokationsstich eine systemische Reaktion ausgelöst hatte (sR). Bei dieser Gruppe war nach der klinischen Hyposensibilisierung zwar ein 2 1/2-facher Anstieg des Ausgangswertes erfolgt, der dann aber vor der Provokation eine sinkende Tendenz - im Gegensatz zur Gruppe kR - aufwies. (Siehe dazu Tabelle 13).

Statistisch geprüft wurden die Unterschiede der Gruppe kR. Dabei ergab sich:

Vergleich	vor HS	-	nach kHS	:	T = 6	n. s.
	vor HS	-	vor Provokation:	T = 0	$\ll 0.05$	
	nach kHS	-	vor Provokation:	T = 31	n. s.	

Der Anstieg zwischen Therapiebeginn (vor HS) und Provokationszeitpunkt ist statistisch signifikant.

Abbildung 3 zeigt in graphischer Darstellung das Verhalten des spezifischen IgG bei den drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.).

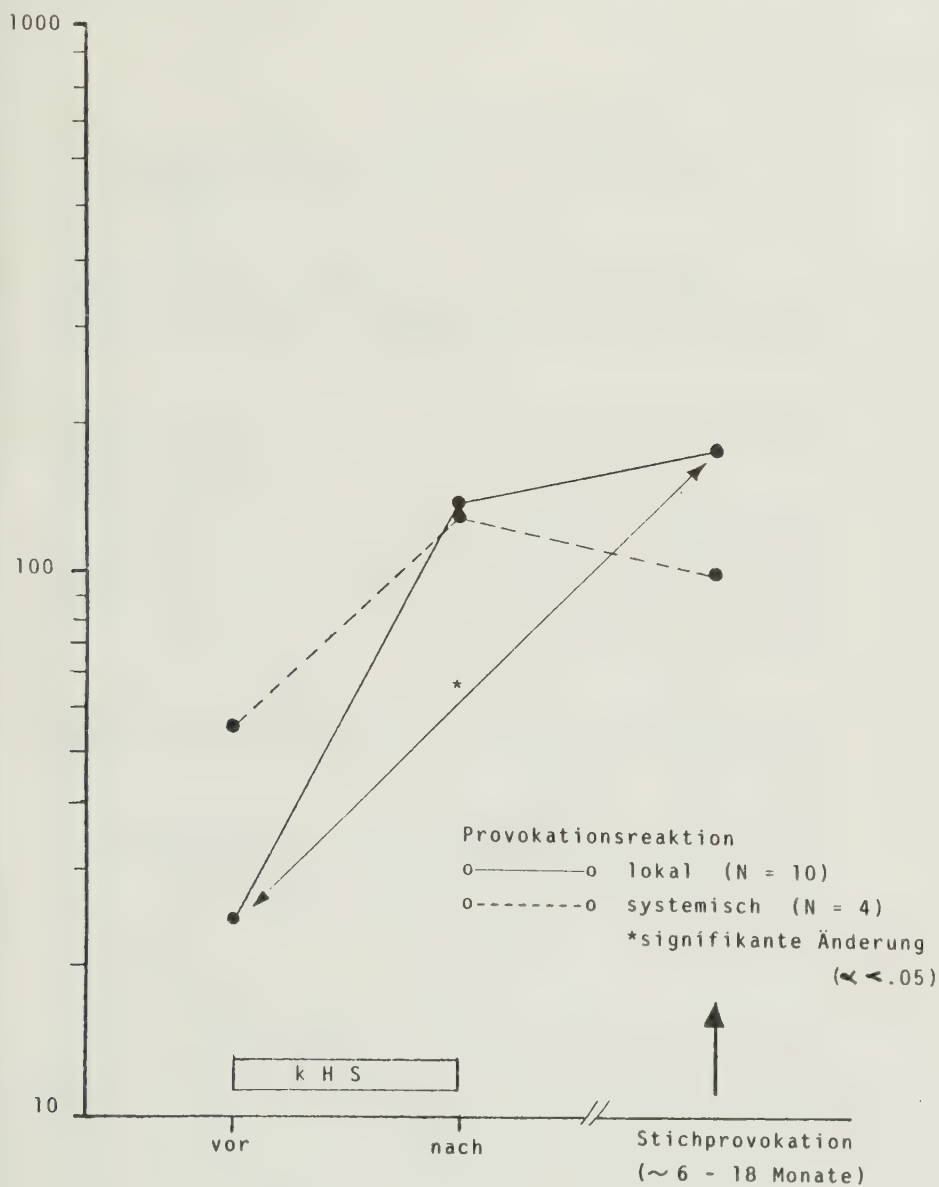


Abb. 3 Verhalten des spezifischen IgG bei Patienten mit Bienengiftallergie (geometrisches Mittel)

3.1.8. Individuelle serologische Parameter von Patienten mit systemischer Reaktion bei der Stichprovokation

Die individuellen serologischen Parameter der 7 Patienten, die auf die Stichprovokation eine systemische Reaktion gezeigt hatten, verhielten sich uneinheitlich. Siehe hierzu Tabelle 14.

Insgesamt erweisen sich in allen 3 serologischen Parametern uneinheitliche individuelle Reaktionsmuster.

Das Gesamt-IgE steigt bei 4 Patienten mit relativ niedrigen Ausgangswerten an, fällt bei den 3 Patienten mit den relativ höchsten Ausgangswerten jedoch bis zum Provokationszeitpunkt ab.

Im s-IgE fallen bei 4 Patienten die Werte bis zum Provokationszeitpunkt ab, bei den drei übrigen sind Anstiege zu verzeichnen.

Im s-IgG sind sowohl ansteigende als auch abfallende wie gleichbleibende Scores zu beobachten, wobei in der Mehrzahl ein Anstieg sichtbar ist.

Tabelle 14: Spezifisches IgG (KU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und Gesamt-IgE (KU/l) bei 7 Patienten während der Hyposensibilisierung mit Bienengift, die eine systemische Reaktion auf die Stichprovokation gezeigt hatten

Geschlecht	Alter	spezifisches IgG		spezifisches IgE		Gesamt-IgE	
		vor HS	vor Provokation	vor HS	vor Provokation	vor HS	vor Provokation
m	31	33	33	18	1	20	41
m	11	-	-	40	32	470	143
m	18	138	268	23	29	400	296
m	40	362	820	15	12	128	80
w	57	204	<20	6	5	31	35
m	42	<20	153	7	17	114	218
w	51	<20	86	12	35	14	80

3.2. Patienten mit Wespengiftallergie

3.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Wespengiftallergie

Über die Alters- und Geschlechtsverteilung der 40 Patienten mit Wespengiftallergie gibt die folgende Tabelle 15 Auskunft.

Tabelle 15: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Wespengiftallergie (n = 40)

Alter in Jahren	Anzahl	(%)	Geschlecht	
			m	w
0 - 10	1	(2,5 %)	1	0
11 - 20	4	(10,0 %)	1	3
21 - 30	4	(10,0 %)	1	3
31 - 40	13	(32,5 %)	1	12
41 - 50	10	(25,0 %)	3	7
51 - 60	6	(15,0 %)	1	5
61 - 70	2	(5,0 %)	1	1

Das Alter der Patienten mit Wespengiftallergie lag zwischen 9 und 70 Jahren, das durchschnittliche Alter ($\bar{x}$) betrug 39 Jahre mit einer Standardabweichung (s) von $\pm 14,4$. 9 der Patienten (= 22,5 %) waren männlich, 31 (= 77,5 %) weiblich. Die Verteilung auf die einzelnen Altersdezennien zeigt die obige Aufstellung. Danach lag das Alter von 67,5 % der Patienten zwischen 20 und 50 Jahren.

Der Altersgipfel liegt mit 32,5 % im 4. Dezennium; dann fällt der Anteil in den folgenden Dezennien deutlich ab. Die Betrachtung der Altersverteilung getrennt nach Geschlechtern führte auch hier zu keinen neuen Gesichtspunkten.

3.2.2. Diagnostik

A. Anamnestische Daten

Bei den 40 untersuchten Patienten mit Wespengiftallergie lag der Zeitpunkt der letzten systemischen Hymenopteren-Stichreaktion um durchschnittlich 14,4 Monate zurück und umfaßte eine Variationsweite zwischen einem Monat und 264 Monaten.

Die hierbei aufgetretenen systemisch-anaphylaktischen Reaktionen zeigt die folgende Verteilung der Schweregrade:

Schweregrad I	:	3 Patienten	(7,5 %)
II	:	17 Patienten	(42,5 %)
III	:	18 Patienten	(45,0 %)
IV	:	2 Patienten	(5,0 %)

Der durchschnittliche Schweregrad lag bei $\bar{x} = 2,5$ bei einer Streuung von $s = 0,7$.

Das verursachende Insekt konnte von 24 Patienten (60 %) sicher identifiziert werden.

Bei 4 Patienten (10 %) wurde anamnestisch eine atopische Erkrankung festgestellt (alle 4 litten unter Rhinitis allergica). Bei Verwandten ersten Grades bestanden in 11 Fällen (27,5 %) atopische Erkrankungen (bei 8 Verwandten Rhinitis allergica, bei 3 Asthma bronchiale); in 2 Fällen (5 %) lag eine Bienen- oder Wespengiftallergie vor.

B. Hauttest

Bei 24 Patienten wurde der Pricktest sowohl mit Bienen- als auch mit Wespengift durchgeführt, in den restlichen Fällen wurde ausschließlich mit Wespengift getestet.

Die Reaktionsschwelle lag im Prick-Test bei zwei Patienten bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml, bei drei Patienten bei 1 µg/ml, bei 8 Patienten bei 10 µg/ml, bei 23 Patienten bei 100 µg/ml und intrakutan bei zwei Patienten bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml und bei einem Patienten von 1,0 µg/ml. Siehe dazu Tabelle 16.

Tabelle 16: Verteilung der Reaktionsschwellen im Hauttest bei Patienten mit Wespengiftallergie (n = 39)

Giftkonzentration in µg/ml		Anzahl (%)
p	0,1	2 Patienten (5,1 %)
	1	3 Patienten (7,7 %)
	10	8 Patienten (20,5 %)
	100	23 Patienten (59,0 %)
Ic	0,1	2 Patienten (5,1 %)
	1,0	1 Patient (2,6 %)

Bei einem Patienten lagen keine Daten vor.

C. RAST

Bei der Zuordnung der 40 Patienten mit Wespengiftallergie zu den einzelnen RAST-Klassen ergibt sich folgende Verteilung: 8 Patienten entfallen auf RAST-Klasse 0, 10 Patienten auf die RAST-Klasse 1, 13 Patienten auf die RAST-Klasse 2, 6 Patienten auf die RAST-Klasse 3 und 2 Patienten entfallen auf die RAST-Klasse 4. Siehe dazu Tabelle 17.

Tabelle 17: Verteilung der RAST-Klassen bei Patienten mit Wespengiftallergie (n = 39)

RAST-Klasse	Anzahl (%)
0	8 Patienten (20,5 %)
1	10 Patienten (25,6 %)
2	13 Patienten (33,3 %)
3	6 Patienten (15,4 %)
4	2 Patienten (5,1 %)

Von einem Patienten lagen keine Daten vor.

Die durchschnittliche RAST-Klasse lag bei $\bar{x} = 1,6$ bei einer Streuung von $s = 1,2$.

D. s-IgG

Bei der Erfassung des spezifischen IgG lag bei 32 Patienten die Konzentration im Bereich von 0 - 20 kU/l; bei einem Patienten zeigte sich eine Konzentration im Bereich von 21 - 100 kU/l, bei einem anderen im Bereich von 301 - 400 kU/l und bei einem weiteren

im Bereich von 401 - 700 kU/l. Die einzelnen Werte sowie die prozentuale Verteilung sind in Tabelle 18 erfaßt.

Tabelle 18: Verteilung des s-IgG (kU/l) bei Patienten mit Wespengiftallergie (n = 35)

s-IgG-Konzentration (kU/l)	Anzahl (%)
0 - 20	32 Patienten (80,0 %)
21 - 100	1 Patient (2,5 %)
101 - 200	--
201 - 300	--
301 - 400	1 Patient (2,5 %)
401 - 700	1 Patient (2,5 %)

Von 5 Patienten (12,5 %) lagen keine Daten vor.

3.2.3. Hyposensibilisierung

A. Verträglichkeit der klinischen Hyposensibilisierung

Während der klinischen Hyposensibilisierung (kHS) zeigten sich folgende Reaktionen:

keine Reaktion (kR)	: 6 Patienten (15,4 %)
gest. Lokalreaktion (gL)	: 19 Patienten (48,7 %)
milde Allgemeinreaktion (mA)	: 13 Patienten* (33,3 %)
starke Allgemeinreaktion (sA)	: 1 Patient (2,6 %)
keine Daten	: 1 Patient

*Davon bei 10 Patienten (25,6 %) einmalige mA, sonst gL.

B. Verträglichkeit der ambulanten Hyposensibilisierung

Im Verlauf der ambulanten Hyposensibilisierung traten folgende Reaktionen auf:

keine Reaktion (kR)	:	22 Patienten	(56,4 %)
gest. Lokalreaktion (gL)	:	6 Patienten*	(15,4 %)
milde Allgemeinreaktion (mA)	:	11 Patienten**	(28,2 %)
starke Allgemeinreaktion (sA)	:	--	--
keine Daten	:	1 Patient	

* Davon bei 2 Patienten (5,1 %) einmalige gL.

**Davon bei 7 Patienten (17,9 %) einmalige mA, sonst gL oder kR.

3.2.4. Therapie-Erfolgskontrolle

A. Latenz zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation

Die Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation betrug:

1 - 5 Monate	bei	2 Patienten	(5,0 %)
6 - 10 Monate	bei	12 Patienten	(30,0 %)
11 - 15 Monate	bei	15 Patienten	(37,5 %)
16 - 20 Monate	bei	7 Patienten	(17,5 %)
> 20 Monate	bei	4 Patienten	(10,0 %)

Die durchschnittliche Zeitdauer betrug $\bar{x} = 13,2$ Monate bei einer Streuung von $s = 6,8$ Monaten.

B. Ergebnisse der Stichprovokationstestung

Bei der Stichprovokation konnten folgende Reaktionen beobachtet werden:

keine Reaktion (kR)	:	26 Patienten (65,0 %)
gesteigerte Lokalreaktion (gL)	:	7 Patienten (17,5 %)
systemische Reaktion (sR)	:	7 Patienten* (17,5 %)

*Davon bei 2 Patienten (5 %) starke Allgemeinreaktion.

Insgesamt erwiesen sich somit (einschließlich der Patienten mit gL) 33 Patienten (82,5 %) als geschützt.

3.2.5. Zusammenhang zwischen diagnostischen Daten und Therapieerfolg

A. Alter und Geschlecht

Tabelle 19 enthält die Alters- und Geschlechtsverteilung für die drei unterschiedlichen Reaktionstypen und für die Gesamtgruppe der 40 Patienten mit Allergie auf Wespengift.

Tabelle 19: Alters- und Geschlechtsverteilung für die drei unterschiedlichen Reaktionstypen und die Gesamtgruppe der Patienten mit Allergie auf Wespengift ($\bar{x}$ = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung)

Verhalten bei Stichprovokation	Geschlecht		Alter $\bar{x}$ (s)
	m	w	
keine Reaktion (kR) n = 26	6	20	39,2 (13,5)
gesteigerte Lokalreaktion (gL) n = 7	2	5	33,4 (19,6)
systemische Reaktion (sR) n = 7	1	6	44,0 (12,1)
Gesamtgruppe n = 40	9	31	39,0 (14,4)

Die Geschlechtsverteilung zeigt in allen drei Gruppen einheitlich eine deutlich stärkere Besetzung mit weiblichen Patienten, wobei das Verhältnis in der Gruppe sR besonders deutlich zugunsten weiblicher Patienten ausgeprägt ist.

Die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen erwiesen sich im CHI^2 -Test als nicht signifikant.

In der Altersverteilung liegt die Gruppe kR annähernd genau im Mittelpunkt der Gesamtverteilung, während

Gruppe GL um durchschnittlich 6 Jahre jüngere Patienten und Gruppe SR um etwa 5 Jahre ältere Patienten enthält.

Die Gruppendifferenzen unterscheiden sich im U-Test nicht signifikant voneinander.

B. Anamnestiche Daten

Bei der Prüfung der Zusammenhänge zwischen Zeitpunkt der letzten systemischen Wespenstichreaktion, dem hierbei aufgetretenen Schweregrad der Reaktion, dem Nachweis einer atopischen Diathese und den unterschiedlichen Reaktionen auf die Stichprovokation zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (U-Test).

C. Hauttest und RAST

Auch zwischen dem Verhalten bei der Stichprovokation und unterschiedlicher Wespengiftkonzentration im Hauttest sowie der RAST-Klasse waren keine signifikanten Zusammenhänge festzustellen (U-Test).

D. Verträglichkeit der klinischen und ambulanten Hyposensibilisierung, Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation

Die Prüfung von statistischen Zusammenhängen zwischen Unverträglichkeitsreaktion bei klinischer und ambulanter Hyposensibilisierung sowie der Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Stichprovokation erbrachte ebenfalls keine signifikanten Resultate (U-Test).

3.2.6. Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Therapieerfolg

A. Verhalten des Gesamt-IgE (t-IgE)

Die folgende Tabelle 20 zeigt das Verhalten des Gesamt-IgE (kU/l) zu den drei verschiedenen Zeitpunkten, also vor Beginn der Hyposensibilisierung, nach der klinischen Hyposensibilisierung und vor der Stichprovokation, innerhalb der drei Gruppen (kR, gL, sR). Angegeben sind jeweils das geometrische Mittel und - in Klammern - die Variationsweite (Minimal- und Maximalwert).

Infolge teilweise nicht ganz vollständiger Daten sind die Gruppenstärken z.T. etwas verringert.

Tabelle 20: Verhalten des Gesamt-IgE (kU/l) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.) innerhalb der drei Reaktionsgruppen der Patienten mit Allergie auf Wespengift (kR, gL, sR; geometrisches Mittel, Variationsweite)

Gruppe	vor HS	nach kHS	vor Provokation
keine Reaktion n = 25	31,0 (5-420)	37,9 (5-266)	29,5 (5-140)
gesteigerte Lokalreaktion n = 7	66,0 (8-760)	217,8 (50-940)	144,4 (13-278)
systemische Reaktion n = 6	57,2 (11-142)	43,4 (13-172)	30,3 (13-172)

Die t-IgE-Mittelwerte in der Gruppe der Patienten, die die Stichprovokation vertragen hatten (kR), liegen zu allen drei Meßzeitpunkten niedriger als die der beiden übrigen Gruppen, während die Mittelwerte der 7 Patienten der Gruppe mit gesteigerter Lokalreaktion (gL) einheitlich die höchsten sind.

Die Gruppe der 6 Patienten mit systemischer Reaktion nimmt mit ihren Werten eine Mittelposition ein.

Auffallend hoch sind die Werte der Gruppe gL zu den Zeitpunkten nach kHS und vor Provokation.

Bei der statistischen Signifikanzprüfung zeigt sich das folgende Bild für den Vergleich zwischen Patienten ohne Reaktion und mit systemischer Reaktion:

Zeitpunkt: vor HS	U = 49,5	n. s.
nach kHS	U = 73	n. s.
vor Provokation	U = 41,5	n. s.

Zu allen drei Zeitpunkten unterscheiden sich die Mittelwerte nicht signifikant voneinander.

B. Verhalten des spezifischen IgE (s-IgE)

Einen zusammenfassenden Überblick über die mittleren s-IgE-Werte (%-gebundene Aktivität im RAST) der drei Gruppen kR, gL und sR gibt Tabelle 21. Angegeben sind jeweils das geometrische Mittel und die Variationsweite.

Hierbei zeigt sich, daß der höchste Anfangswert bei der Gruppe der Patienten mit gesteigerter

Lokalreaktion auf den Provokationsstich und der niedrigste bei den Patienten mit systemischer Reaktion auf den Provokationsstich zu finden war, während die Gruppe der Patienten, die den Provokationsstich vertragen hatten, eine Mittelposition einnahm. Dies traf für alle drei Meßzeitpunkte zu.

Tabelle 21: Verhalten der spezifischen IgE-Werte (%-gebundene Aktivität im RAST) der drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS und vor Prov.; geometrisches Mittel, in Klammern Variationsweite)

Gruppe	vor HS	nach kHS	vor Provokation
keine Reaktion n = 26	4,7 (1,4-28,8)	8,0 (2,1-49,6)	5,2 (1,7-49,6)
gesteigerte Lokalreaktion n = 7	11,0 (1,7-46,6)	13,0 (1,7-50,0)	14,7 (3,1-50,0)
systemische Reaktion n = 6	3,2 (2,0-8,5)	3,7 (2,3-7,4)	2,6 (1,0-7,4)

Auffallend ist die im Verhältnis sehr geringe Variationsweite der Gruppe sR. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den Gruppen kR und sR lauten:

vor HS	U = 41,5	n. s.
nach kHS	U = 25,5	n. s.
vor Provokation	U = 41	n. s.

Zum Zeitpunkt nach kHS wurde das Signifikanzniveau von $\alpha < 0.05$ nur knapp verfehlt, zu beiden anderen Zeitpunkten sind die Unterschiede nicht signifikant.

C. Verhalten des spezifischen IgG (s-IgG)

Bei den Patienten mit Allergie auf Wespengift zeigten diejenigen, die den Provokationsstich vertragen hatten (kR), und diejenigen, die auf den Provokationsstich systemisch reagiert hatten, vor der Hyposensibilisierung (HS) ähnlich hohe Ausgangswerte. Nach der klinischen Hyposensibilisierung war der Wert der Gruppe kR dreimal so hoch wie der Ausgangswert und blieb auch vor der Provokation noch erhöht. Bei der Gruppe sR hingegen fand weder nach der kHS noch vor der Provokation eine Änderung des Ausgangswertes statt. Siehe hierzu Tabelle 22.

Tabelle 22: Verhalten des spezifischen IgG (kU/l) der drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.); geometrisches Mittel, Variationsweite

Gruppe	vor HS	nach kHS	vor Provokation
keine Reaktion n = 11	11,1 (5-32)	33,0 (5-510)	17,4 (10-144)
gesteigerte Lokalreaktion n = 3	32,5 (10-342)	34,6 (10-416)	27,6 (10-210)
systemische Reaktion n = 3	10 (alle < 20)	10 (alle < 20)	10 (alle < 20)

Ein Vergleich zwischen den drei Gruppen zeigt jeweils niedrigste Werte bei Gruppe sR, höchste Werte bei Gruppe gL und mittlere Werte in Gruppe kR.

Eine Vergleichsprüfung zwischen den Gruppen kR und sR mit dem U-Test ergab:

vor HS	U = 10,5	n. s.
nach kHS	U = 6	n. s.
vor Provokation	U = 7	n. s.

Die Ergebnisse unterscheiden sich zu allen drei Zeitpunkten nicht signifikant voneinander.

3.2.7. Verhalten der serologischen Parameter im Therapieverlauf

A. Verhalten des Gesamt-IgE

Aus Tabelle 20 ist ersichtlich, daß die t-IgE-Mittelwerte der Gruppen kR und gL jeweils einen deutlichen Anstieg nach der klinischen Hyposensibilisierung erfahren, um bis zum Provokationszeitpunkt wieder abzufallen. Bei der Gruppe kR geht dieser Abfall bis unter das Ausgangsniveau, bei der Gruppe gL auf einen Wert zwischen den Zeitpunkten vor HS und nach kHS.

In der Gruppe sR findet nach der klinischen Hyposensibilisierung dagegen ein sofortiger Abfall des t-IgE statt, der sich bis zum Provokationszeitpunkt noch weiter fortsetzt.

Eine Signifikanzprüfung mit dem Wilcoxon-Test zeigt für die Werte der Gruppe kR folgende Resultate:

Vergleich vor	HS	-	nach kHS	:	T = 49	$\alpha < 0.05$
	vor	HS	-	vor Provokation:	T = 67	n. s.
	nach	kHS	-	vor Provokation:	T = 0	$\alpha < 0.01$

Der Unterschied zwischen den Zeitpunkten vor HS und nach kHS ist signifikant auf dem Niveau $\alpha < 0.05$, der Unterschied zwischen den Zeitpunkten nach kHS und vor Provokation ist signifikant auf dem Niveau von $\alpha < 0.01$, während der Unterschied zwischen Zeitpunkt nach kHS und vor Provokation nicht signifikant ist.

Eine Signifikanzprüfung konnte in den beiden übrigen Gruppen wegen Unterschreitens der Mindestanzahl nicht durchgeführt werden.

Abbildung 4 zeigt in graphischer Darstellung das Verhalten des Gesamt-IgE (kU/l) bei den drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.).

Gesamt-IgE (kU/l)

Provokationsreaktion

○—○ lokal (N = 25)

○·····○ gesteigert lokal (N = 7)

○- - -○ systemisch (N = 6)

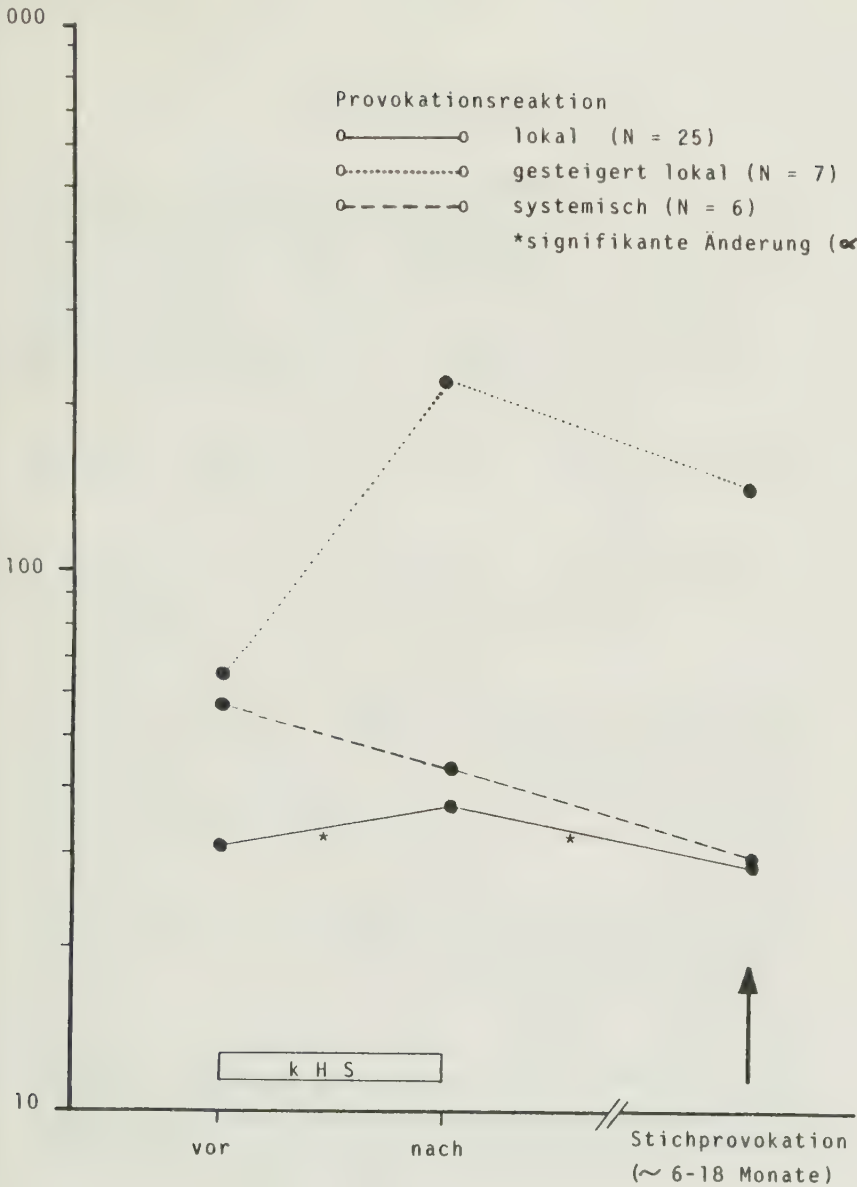
*signifikante Änderung ($\alpha < .05$)

Abb. 4 Verhalten des Gesamt-IgE (kU/l) bei Patienten mit Wespengiftallergie (geometrisches Mittel)

B. Verhalten des spezifischen IgE

Nach der klinischen Hyposensibilisierung kommt es in allen drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu einem Ansteigen der s-IgE-Werte, dann in Gruppe kR zu einem Abfall nicht ganz auf das Ausgangsniveau, in Gruppe gL zu einem weiteren leichten Anstieg und in Gruppe sR zu einem Abfall bis unter das Ausgangsniveau. Siehe hierzu Tabelle 21.

Im Wilcoxon-Test ergaben sich folgende Resultate für die Gruppe kR:

Vergleich	vor HS	-	nach kHS	:	T = 48	$\ll 0.01$
	vor HS	-	vor Provokation	:	T = 95	n. s.
	nach kHS	-	vor Provokation	:	T = 28	$\ll 0.01$

Sowohl der Anstieg nach kHS als auch der Abfall bis zum Provokationszeitpunkt erweist sich als statistisch signifikant auf dem Niveau von $\ll 0.01$, während der Vergleich der Werte von vor HS und nach Provokation keine signifikanten Unterschiede ergibt.

Eine Prüfung der Unterschiede der beiden übrigen Gruppen konnte wegen Unterschreitens der Mindestanzahl nicht durchgeführt werden.

Abbildung 5 liefert eine graphische Darstellung des Verhaltens des spezifischen IgE bei den drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.).

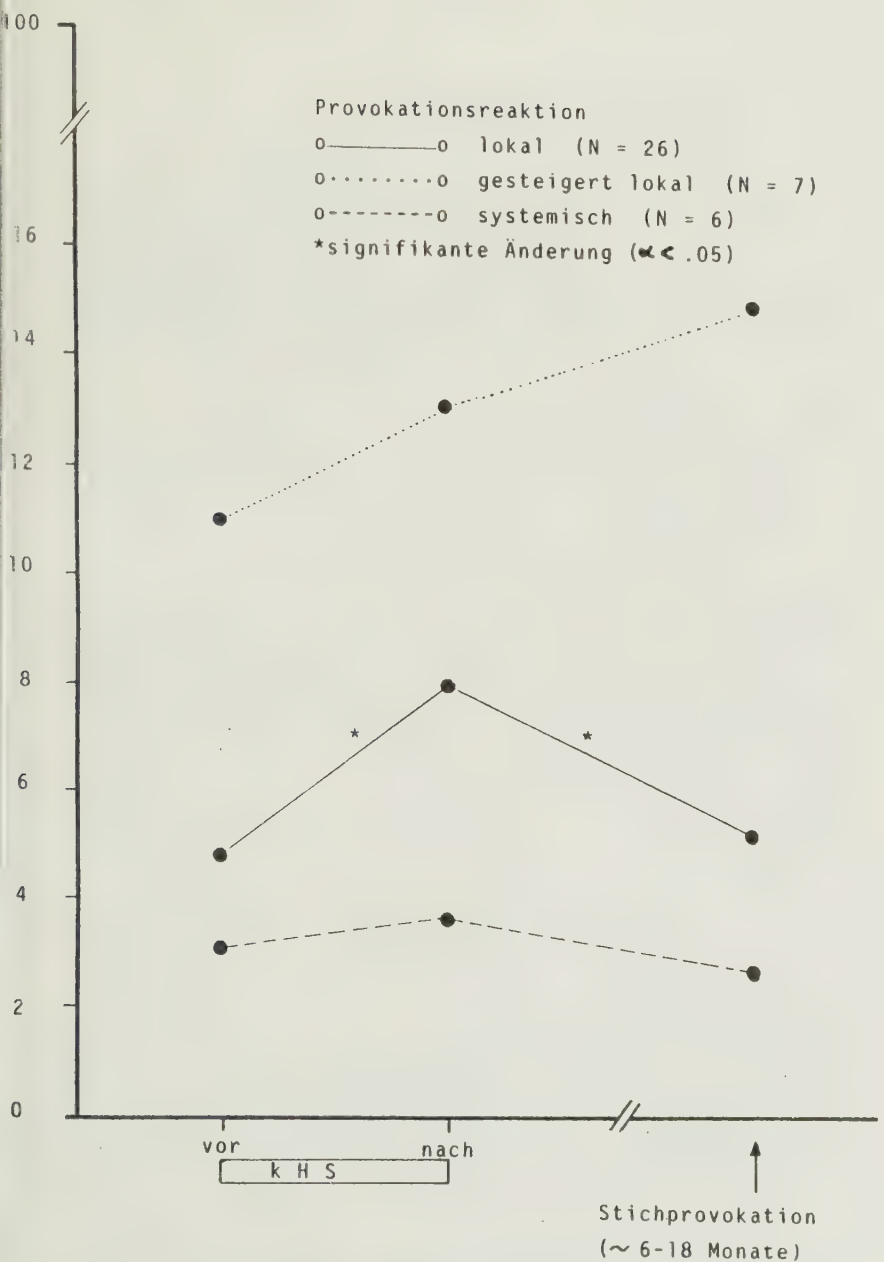


Abb. 5 Verhalten des spezifischen IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) bei Patienten mit Wespengiftallergie (geometrisches Mittel)

C. Verhalten des spezifischen IgG

Die Patienten, die den Provokationsstich vertragen hatten (kR), zeigten nach der klinischen Hyposensibilisierung einen dreifachen Anstieg des spezifischen IgG. Bis zum Meßzeitpunkt vor der Provokation fiel dieser Wert wieder ab, blieb jedoch über dem Ausgangsniveau. Siehe Tabelle 22.

Bei der Gruppe der Patienten mit gesteigerter Lokalreaktion (gL) zeigen die Werte zunächst ebenfalls einen Anstieg, darauf einen Abfall bis unter das Ausgangsniveau.

Für die Gruppe der Patienten, bei denen der Provokationsstich eine systemische Reaktion (sR) ausgelöst hatte, liegen zu allen drei Zeitpunkten dieselben Angaben vor, d.h., die drei Patienten wiesen jeweils s-IgG-Werte von ≤ 20 auf. Siehe hierzu Tabelle 22.

Die Prüfwerte im Wilcoxon-Test lauten für die Gruppe kR:

Vergleich vor HS	-	nach kHS	:	$T = 0 \leq 0.05$
vor HS	-	vor Provokation	:	$T = 1 \quad n. s.$
nach kHS	-	vor Provokation	:	$T = 0 \leq 0.05$

Der Anstieg zwischen Ausgangswerten vor HS und Werten nach kHS sowie der anschließende Abfall bis zum Provokationszeitpunkt ist signifikant auf dem Niveau von $\alpha < 0.05$, während der Vergleich zwischen den

Zeitpunkten vor HS und vor Provokation keine signifikanten Unterschiede ergibt. Eine Signifikanzprüfung war bei den beiden übrigen Gruppen nicht durchführbar.

In Abbildung 6 ist das Verhalten des spezifischen IgG bei den drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.) graphisch dargestellt.

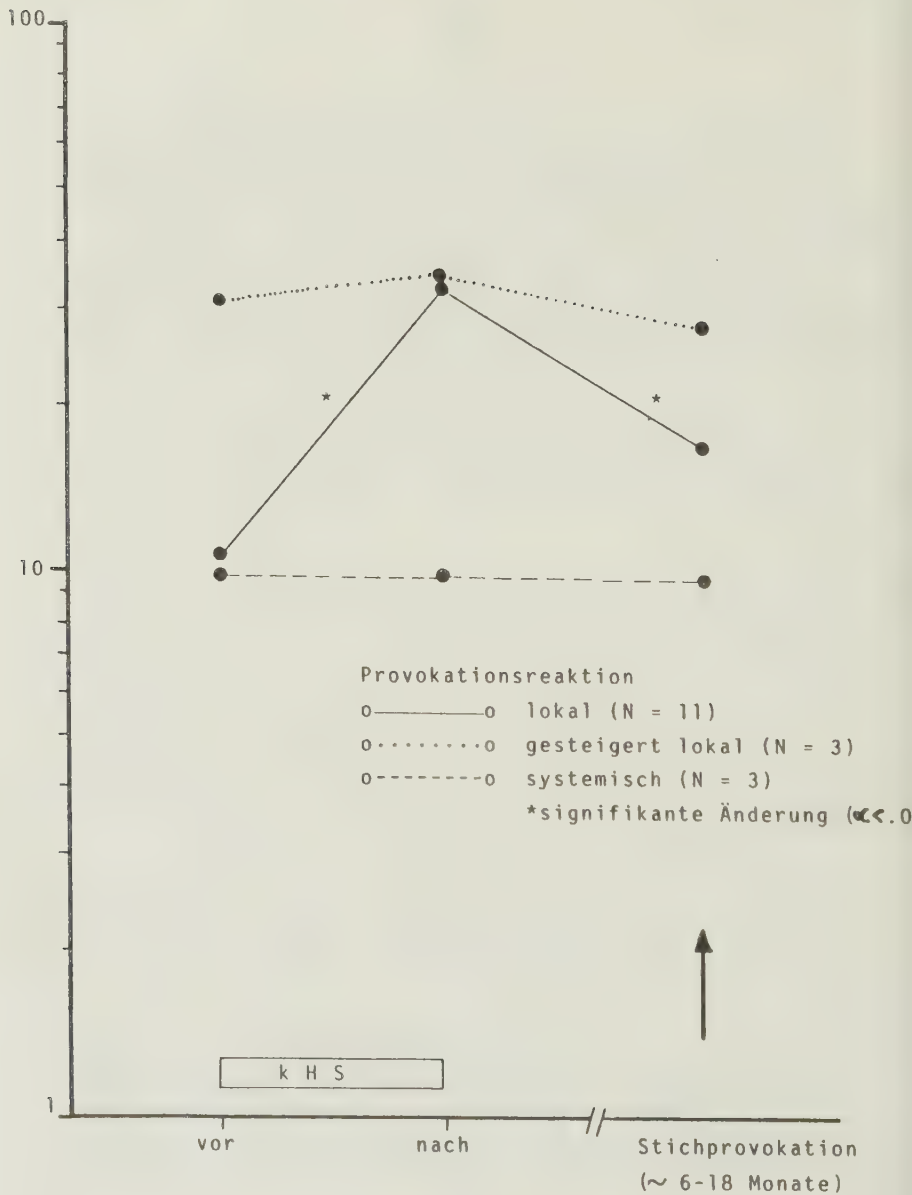


Abb. 6 Verhalten des spezifischen IgG bei Patienten mit Wespengiftallergie (geometrisches Mittel)

3.2.8. Individuelle serologische Parameter von Patienten mit systemischer Reaktion bei der Stichprovokation

Die individuellen serologischen Parameter von jenen 7 Patienten mit Wespengift-Allergie, die bei der Stichprovokation systemisch reagiert hatten, sind Tabelle 23 zusammengefaßt.

Lediglich für drei der sieben Patienten liegen vollständige Daten über sämtliche serologischen Parameter zu beiden Meßzeitpunkten vor. Hinsichtlich des s-IgG und des s-IgE zeigen sich zwischen diesen drei Patienten keinerlei nennenswerte Unterschiede. Auch sind die Werte zu den Zeitpunkten vor HS und vor Provokation nahezu identisch.

Inkonsistent sind dagegen die Werte im t-IgE. So zeigt ein Patient (48 J.) einen Abfall vom Ausgangswert von 28 auf 18, ein Patient (39 J.) einen Abfall von einem wesentlich höheren Ausgangswert 164 auf einen im Vergleich zu dem Patienten etwa gleichen Wert zum Provokationszeitpunkt, nämlich 21, und die 45jährige Patientin nahezu unverändert niedrige Werte zu beiden Zeitpunkten, nämlich 11 und 13.

Tabelle 23: Spezifisches IgG (KU/l), spezifisches IgE (x-gebundene Aktivität im RAST) und Gesamt-IgE (KU/l) bei 7 Patienten während der Hyposensibilisierung mit Wespengift, die auf die Stichprovokation eine systemische Reaktion gezeigt hatten

Geschlecht	Alter	spezifisches IgG vor HS vor Provokation	spezifisches IgE vor HS vor Provokation	Gesamt-IgE vor HS vor Provokation
m	48	< 20	3	28
w	52	< 20	9	27
w	20	-	-	172
w	58	< 20	2	149
w	39	< 20	3	164
w	45	< 20	3	11
w	46	-	-	46

3.3. Spezifische Ergebnisse

3.3.1. Wiederholung der Stichprovokationstestung bei modifizierter HS-Dosis nach systemischer Reaktion bei erster Stichprovokation

Spezifisches IgG, spezifisches IgE, Gesamt-IgE sowie den Grad der Reaktion auf die erste und die zweite Stichprovokation bei 6 Patienten mit systemischer Reaktion auf die erste Provokationstestung, die wiederholt mit gesteigerter Giftdosis hyposensibilisiert wurden, zeigt Tabelle 24.

Lediglich in einem Falle trat bei der neuerlichen Stichprovokationstestung eine systemische Reaktion auf. Bei diesen Patienten war das spezifische IgG sehr stark angestiegen (von <20 auf 440 kU/l), das spezifische IgE dagegen zeigte eine fallende Tendenz, ebenso das Gesamt-IgE.

Die restlichen 5 Patienten erwiesen sich als geschützt, darunter auch die beiden Patienten, die bei der ersten Stichprovokation eine starke systemische Reaktion gezeigt hatten.

Tabelle 24: Spezifisches IgG (kU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und Gesamt-IgE (kU/l) sowie die Reaktion auf die erste und die zweite Stichprovokation von 6 Patienten mit systemischer Reaktion bei der ersten Provokationstestung, erneute Provokationstestung nach Hyposensibilisierung mit gesteigerter Giftdosis

Geschlecht	Alter	s-IgG			s-IgE			t-IgE			Provoka- tion				
		v. HS	n. KHS	v. Prov. 1	v. Prov. 2	v. HS	n. KHS	v. Prov. 1	v. Prov. 2	v. HS	n. KHS	1.	2.		
BIENE															
w	57	204	324	< 20	-	5,9	3,8	5,0	-	31	40	35	-	mA**	Ø*
m	42	< 20	< 20	153	440	7,2	7,8	16,5	6,3	114	70	218	168	mA	SA
WESPE															
m	48	< 20	< 20	< 20	-	2,7	2,3	2,3	-	28	16	18	-	mA	Ø
w	46	-	-	-	< 20	-	-	-	-	46	-	-	54	mA	Ø
w	52	< 20	< 20	-	-	8,5	7,4	7,4	-	27	52	-	-	SA***	Ø
w	20	-	48	-	< 20	-	30,0	30,0	-	172	172	-	21	SA	Ø

* Ø = Stichprovokation vertragen

** mA = milde Allgemeinreaktion

***mA = schwere Allgemeinreaktion

3.3.2. Provokationstestung durch Injektion von Giftextrakt vs Stichprovokation durch Insekt

Bei einem Termin zur Stichprovokation gelang es nicht, die Wespen, die aus einem von der Feuerwehr beschafften Nest stammten, zum Stechen zu bringen. Offensichtlich handelte es sich bei diesen Wespen um lauter männliche Exemplare, die im Gegensatz zu den weiblichen Wespen nicht stechen. Aus diesem Grunde wurden dann Injektionen von Wespengift vorgenommen. Die Injektionen erfolgten intrakutan in den Oberarm.

Alle 4 Patientinnen vertrugen die Provokation durch Giftextraktinjektion. Bei der Stichprovokation durch eine lebende Wespe im darauffolgenden Jahr zeigten zwei dieser Patientinnen jedoch eine milde Allgemeinreaktion.

Das Verhalten des spezifischen IgG, des spezifischen IgE und des Gesamt-IgE dieser 4 Patientinnen während der Wespengifthyposensibilisierung und ihr Verhalten bei der Provokationstestung durch Injektion von Wespengiftextrakt im Vergleich zur Stichprovokationstestung durch lebende Wespe bringt Tabelle 25 in einer Zusammenstellung.

Tabelle 25: Spezifisches IgG (KU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und Gesamt-IgE (KU/l) von vier Patientinnen unter Wespengifthyposensibilisierung bei Provokationstestung durch Injektion von Wespengift-extrakt und durch Stichprovokation durch das lebende Insekt

Geschlecht	Alter	s-IgG			s-IgE			t-IgE		Provokation	
		vor HS	nach KHS	vor Prov.	vor HS	nach KHS	vor Prov.	vor HS	nach KHS	vor Prov.	inj. Stich
w	37	<20	74	<20	1,4	4,9	2,0	8	9	8	Ø*
w	40	<20	<20	-	1,5	5,2	2,6	14	8	-	Ø
w	58	<20	<20	-	2,0	3,8	1,0	149	120	-	Ø mA**
w	39	<20	<20	<20	2,8	3,7	2,6	164	30	21	Ø mA

* Ø = Provokation vertragen

** mA = milde Allgemeinreaktion

3.3.3. Doppelhyposensibilisierung bei Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie

Das Verhalten des spezifischen IgG, des spezifischen IgE und des Gesamt-IgE sowie der Grad der Reaktion auf die Stichprovokation bei 4 Patienten unter Hypo-sensibilisierung mit Bienen- und Wespengiftextrakt liefert Tabelle 26 in einer Übersicht.

Zwei Patienten erwiesen sich als geschützt, was in einem Falle durch einen Bienenstich außerhalb der Klinik und im anderen Fall durch einen Wespenstich außerhalb - über die in der Klinik durchgeführte Stichprovokation hinaus - verifiziert werden konnte.

Von den beiden übrigen Patienten liegen nur die Ergebnisse der Stichprovokation mit Wespe vor, die in einem Falle ohne Reaktion, im anderen Falle mit milder Allgemeinreaktion verlief.

Tabelle 26: Spezifisches IgG (KU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST), Gesamt-IgE (KU/l) und Reaktion auf die Provokation bei 4 Patienten mit Doppelhyposensibilisierung (Biene + Wespe)

Geschlecht	Alter	s-IgG				s-IgE				t-IgE		Provokation ¹⁾
		v.HS	n.KHS	v.Prov.		v.HS	n.KHS	v.Prov.		v.HS	n.KHS	
		B W	B W	B W		B W	B W	B W				
m	40	- -	<20 <20	- -		3,5 1,8	5,1 4,8	- -		112 138	-	B: - W: Ø**
m	20	51 -	266 56	34 <20		4,7 5,1	22,6 15,2	- 3,3		690 900	310	B*: Ø W: Ø
w	50	92 <20	176 136	- -		14,9 9,7	39,9 30,6	- -		67 67	-	B: - W: mA***
m	35	- -	392 176	440 154		- -	31,5 5,6	17,8 10,3		360 570	362	B: Ø W*: Ø

1) Stichprovokation durch: B: Biene
W: Wespe

* = Stich durch Insekt zu Hause

** Ø = Provokation vertragen

***mA = milde Allgemeinreaktion

3.3.4. Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Alter der Patienten

A. Patienten mit Bienengiftallergie

Eine Darstellung der Korrelationen zwischen Alter und Größe der serologischen Parameter zu den drei Untersuchungszeitpunkten enthält Tabelle 27.

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Alter (Korrelationskoeffizienten) bei Patienten mit Bienengiftallergie

Zeitpunkt	t-IgE	s-IgE	s-IgG
vor HS	-.15	-.27	-.38*
nach kHS	-.20	-.41*	-.34
vor Provokation	.01	-.24	-.30

* $\alpha < 0.05$

Es zeigt sich eine - bis auf einen Wert - durchgängige negative Beziehung zwischen Alter und serologischen Parametern, d.h., ältere Patienten zeigen niedrigere Werte als jüngere.

Dieser Trend ist beim s-IgE nach der kHS und beim s-IgG vor der Hyposensibilisierung signifikant.

B. Patienten mit Wespengiftallergie

Für die Patienten mit Wespengiftallergie ergeben sich folgende Zusammenhänge:

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Alter (Korrelationskoeffizienten) bei Patienten mit Wespengiftallergie

Zeitpunkt	t-IgE	s-IgE	s-IgG
vor HS	-.51**	-.44**	-.20
nach kHS	-.51**	-.07	-.33
vor Provokation	-.54**	-.10	-.55**

** $\alpha < 0.01$

Auch bei den Patienten mit Wespengiftallergie zeigt sich durchgängig ein negativer Zusammenhang zwischen Höhe der serologischen Werte und Alter, der beim t-IgE zu allen drei Zeitpunkten, beim s-IgE vor der Hyposensibilisierung und beim s-IgG vor der Provokation auf dem 1%-Niveau statistisch signifikant ist.

3.3.5. Vergleich der serologischen Parameter von Patienten mit Bienen- und Patienten mit Wespengiftallergie

Eine Gesamtübersicht über das Verhalten der drei erhobenen serologischen Parameter (t-IgE, s-IgE, s-IgG) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Provokation) der Patienten mit Bienen- und der mit Wespengiftallergie im Vergleich (geometrisches Mittel) bringt Tabelle 29.

Bei der Gruppe der geschützten Patienten (keine Reaktion bei der Stichprovokation) liegen die serologischen Parameter der Patienten mit Bienengiftallergie zu allen Zeitpunkten deutlich höher als die der Patienten mit Wespengiftallergie.

Tabelle 29: Verhalten des Gesamt-IgE, des spezifischen IgE und des spezifischen IgG bei Patienten mit Bienen- und Wespenallergie mit unterschiedlichen Reaktionen (KR, GL, SR) auf die Stichprovokation zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach KHS, vor Prov.; geometrisches Mittel)

		t-IgE (KU/l)			s-IgE (RAST)			s-IgG (KU/l)		
		vor HS	nach KHS	vor Prov.	vor HS	nach KHS	vor Prov.	vor HS	nach KHS	vor Prov.
B I E N E	keine Reaktion (KR)	118,3	152,9	123,3	12,2	17,9	13,5	23,4	144,4	191,0
	gesteigerte Lokalreaktion (GL)	42,0	97,5	70,2	3,7	9,7	5,4	-	-	-
	systemische Reaktion (SR)	81,5	116,7	97,7	14,4	11,0	11,7	52,1	138,8	101,9
W E S P E	keine Reaktion	31,0	37,9	29,5	4,7	8,0	5,2	11,1	33,0	17,4
	gesteigerte Lokalreaktion	66,0	217,8	144,4	11,0	13,0	14,7	32,5	34,6	27,6
	systemische Reaktion	57,2	43,4	30,3	3,2	3,7	2,6	10	10	10

Bei der Gruppe der Patienten mit gesteigerter Lokalreaktion bei der Stichprovokation (gL) ist das Größenverhältnis einheitlich umgekehrt, wobei hier allerdings wesentlich niedrigere Gruppenstärken zugrundeliegen. Bei den Patienten mit systemischer Reaktion liegen wiederum die Werte der Patienten mit Bienengiftallergie einheitlich über denen der Patienten mit Wespengiftallergie.

Eine statistische Signifikanzprüfung (U-Test) wurde lediglich für die Gruppe der Patienten ohne Reaktion bei der Stichprovokation durchgeführt, da diese zahlenmäßig am stärksten besetzt war. Hierbei zeigte sich, daß sowohl die t-IgE- als auch die s-IgE-Werte zu allen drei Untersuchungszeitpunkten bei den Patienten mit Bienengiftallergie signifikant höher lagen als bei den Patienten mit Wespengiftallergie ($\alpha < 0,01$ bis $0,001$).

Die s-IgG-Werte lagen bei den Patienten mit Allergie auf Bienengift ebenfalls höher als bei den Patienten mit Wespengiftallergie. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei den Werten nach KHS ($\alpha < 0,05$) und vor Provokation ($\alpha < 0,01$). Siehe hierzu Tabelle 30.

Tabelle 30: Statistische Signifikanzprüfung (U-Test) bei der Gruppe, die die Stichprovokation vertragen hatte, für Gesamt-IgE (KU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und spezifisches IgG (KU/l) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach KHS und vor Prov.; geometrisches Mittel)

Zeitpunkt	t-IgE			s-IgE			s-IgG					
	Biene	Wespe	u-Wert ¹⁾	Signifikanz-niveau	Biene	Wespe	u-Wert ¹⁾	Signifikanz-niveau	Biene	Wespe	U-Wert	Signifikanz-niveau
vor HS	118,3	31,0	-3,79	* * *	12,2	4,7	-3,95	* * *	23,4	11,1	44,5	
nach KHS	152,9	37,9	-3,01	* *	17,9	11,0	-3,49	* * *	144,4	33,0	29	*
vor Prov.	123,3	29,5	-3,26	* *	13,5	3,2	-3,70	* * *	191,0	17,4	22	*

1) da $n > 30$, Annäherung an die Normalverteilung

* $\alpha < 0.05$

** $\alpha < 0.01$

*** $\alpha < 0.001$

4. DISKUSSION

4.1. Grundlagen

Als man feststellen mußte, daß die Hyposensibilisierungsbehandlung mit Ganzkörperextrakten nur geringe Wirksamkeit hatte, ging man weltweit dazu über, die Behandlung von Patienten mit Hymenopterengiftallergie mit dem reinen Bienen- bzw. Wespengift vorzunehmen. Die Grundlage dafür lieferten die Erkenntnisse aus der Erforschung der der Insektengiftallergie zugrundeliegenden Pathomechanismen. Dazu gehören das Wissen von der Sensibilisierung durch die Bildung spezifischer Antikörper des Typs IgE und die Kenntnis von der Bildung von Antikörpern des Typs IgG, die möglicherweise eine Schutzfunktion haben, sowie die Ergebnisse der Beobachtungen der klinischen Auswirkungen einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit reinen Giftextrakten der entsprechenden Insekten und der mit einer solchen Behandlung einhergehenden Veränderungen der serologischen Parameter.

Im wesentlichen gab es drei Schwerpunkte bei den Untersuchungen, die die Behandlung mit reinem Gift propagierten und zur raschen Verbreitung dieser Hyposensibilisierungsmethode beitrugen:

1. Hyposensibilisierungsstudien, bei denen sowohl eine Überprüfung der Veränderungen der serologischen Parameter während der Therapie vorgenommen wurde, als auch eine Kontrolle des Therapieerfolges mittels einer Stichprovokation erfolgte (19, 62, 90, 183);

2. Untersuchungen speziell an Imkern sowie vergleichende Studien an Imkern, Patienten mit Insektengiftallergie und Normalpersonen unter besonderer Berücksichtigung der Serologie (16, 18, 30, 43, 75, 76, 111);
3. Untersuchungen über die Wirksamkeit des aus Imkerseren gewonnenen Immunglobulins zur passiven Immunisierung von Patienten mit Insektengiftallergie (13, 17, 27, 66, 67, 88, 103, 130).

4.1.1. Pathomechanismen der Insektengiftallergie

LICHTENSTEIN und Mitarbeiter hatten - wie BUSSE et al. berichten (19) - schon 1968 beobachtet, daß es bei der Hyposensibilisierung von Patienten mit "Heuschnupfen" zu einem Anstieg allergenspezifischer IgG-Antikörper kam und daß der Erfolg der Therapie mit der Zunahme dieser Antikörper zusammenzuhängen schien. Wie VALENTINE berichtet (181), konnten SOBOTKA und Mitarbeiter 1968 nachweisen, was bis zu dem Zeitpunkt nur angenommen worden war, daß nämlich die Insektengiftallergie zumeist IgE-vermittelt ist.

Schon in den ersten Studien, die sich schwerpunktmäßig der Therapie mit reinem Insektengift bei solchen Patienten widmeten, die zuvor erfolglos mit Ganzkörperextrakt behandelt worden waren (19, 62, 90, 183), wurde festgestellt, daß die Hyposensibilisierung mit Ganzkörperextrakt - wenn überhaupt - nur niedrige allergenspezifische IgG-Antikörpertiter zur Folge hatte. Bei der anschließenden Behandlung dieser

Patienten mit reinem Gift wurden dann jedoch schon nach kurzer Behandlungsdauer erhebliche Anstiege dieser "blockierenden" Antikörper festgestellt; die Titerhöhen waren schließlich sogar vergleichbar mit denjenigen, die bei Imkern zu finden sind.

Einen Beweis für die wichtige Rolle, die spezifisches IgE für die Insektengiftallergie spielt, lieferte die Untersuchung von HOFFMAN et al. (59). Bei serologischen Untersuchungen des Blutes von an Insektenstichen Verstorbenen konnte festgestellt werden, daß alle diese Toten spezifische IgE-Antikörper aufwiesen und daß die gefundenen spezifischen IgG-Spiegel denjenigen von unbehandelten Patienten mit Insektengiftallergie glichen. Andererseits zeigte sich aber auch, daß der Vergleich der serologischen Daten der durch einen Insektenstich ums Leben gekommenen Personen mit denen von lebenden Patienten mit Insektengiftallergie keinen signifikanten Unterschied erbrachte.

4.1.2. Imker als Modell für die Hyposensibilisierungsbehandlung

Imker bilden eine Gruppe von Personen, die für die Behandlung von Patienten mit Insektengiftallergie mit reinen Giftextrakten und für die Frage nach der dieser Methode zugrundeliegenden Wirkungsweise eine Art Modellcharakter haben. Durch ihren ständigen Umgang mit Bienen werden Imker häufig gestochen. Viele von ihnen reagieren mit der Zeit kaum noch auf einen Bienenstich, d.h., es treten bei ihnen weder Schmerz noch Rötung, weder Ödem noch Schwellung in der sonst üblichen Weise auf. Eine nicht geringe

Anzahl von Imkern zeigt demgegenüber aber anaphylaktische Reaktionen auf Stiche.

Bei Imkern, die Bienenstiche reaktionslos vertrugen, wurden hohe Titer an sogenannten "blockierenden" Antikörpern (s-IgG) gefunden (30, 66, 111). Es wird nun angenommen, daß diese die möglicherweise lebensbedrohlichen Wirkungen einer Antigen-Antikörper-Reaktion durch Bienengift beeinflussen und die aus den Mastzellen stammende Mediatorsubstanz Histamin in ihrer Wirksamkeit blockieren (30). Anders als bei Patienten mit Insektengiftallergie wurde bei diesen Imkern, die also Bienenstiche reaktionslos vertrugen, keine pathologische Freisetzung von Histamin festgestellt (43). Allgemein fanden sich bei Imkern, die erst kurze Zeit mit Bienen zu tun hatten, im Vergleich zu Züchtern, die ihrer Tätigkeit schon länger nachgingen, gering erhöhte Freisetzungsraten von Histamin (43).

Zur Untersuchung der "Immuntoleranz" bei Bienenzüchtern, die im Gegensatz zu Normalpersonen Bienenstiche oft ohne Reaktion vertragen, untersuchte KALVERAM (75) die Seren von 200 Imkern. Dabei ergab sich, daß die spezifischen IgE-Antikörper-Titer im allgemeinen zu Beginn der Imkertätigkeit höher lagen als später nach längerer Imkertätigkeit. Das Vorhandensein von spezifischen IgG-Antikörpern zeigte dagegen ein umgekehrtes Bild, d.h., diese stiegen mit zunehmender Dauer der Imkertätigkeit an. Bei der vergleichenden Betrachtung der Untersuchungsdaten von "Jungimkern" (Imkertätigkeit ≤ 2 Jahre), "Altimkern" (Imkertätigkeit > 2 Jahre) und Patienten mit Bienengiftallergie ergab sich, daß letztere zwar durchaus meßbare s-IgG-Antikörper-Werte hatten, die in einigen Fällen sogar im Bereich der bei den "Jungimkern" gefundenen

Werte lagen, daß sie aber wesentlich höhere s-IgE-Antikörper-Titer aufwiesen als die "Jungimker". Den Ergebnissen der Patienten mit Bienengiftallergie fast entgegengesetzt verhielten sich die Immunparameter der "Altimker", sie zeigten nämlich niedrige s-IgE-Werte und umgekehrt hohe s-IgG-Werte. Die dann mit reinem Bienengift behandelten allergischen Patienten wiesen nach Erreichen der Erhaltungsdosis auch weiterhin erhöhte s-IgE-Antikörper-Titer auf; ihr s-IgG-Antikörper-Titer war jedoch im Vergleich zu dem unbehandelten Patienten mit Bienengiftallergie nun wesentlich höher (66, 76).

BOUSQUET und Mitarbeiter konnten deutlich machen (16, 18), daß die Anzahl der jährlich erhaltenen Stiche für den Grad der Sensibilisierung bzw. Desensibilisierung von Imkern gegen Bienenstiche verantwortlich ist. Bei über 200 Stichen pro Jahr sei das Risiko einer systemischen Reaktion nicht mehr vorhanden; bei weniger als 25 Stichen pro Jahr sei dagegen die Überempfindlichkeit maximal. Das Minimum für eine Protektion liege ihren Ergebnissen zufolge bei 50 Stichen pro Jahr. Von MÜLLER und Mitarbeitern (111) wurde dann eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der spezifischen IgG-Antikörper und der Anzahl der erhaltenen Stiche gefunden, was die Ergebnisse von BOUSQUET und Mitarbeitern bestätigte.

Keine Einigkeit besteht bei den Autoren, die Patienten mit Insektengiftallergien mit reinen Giftextrakten behandeln, hinsichtlich der Bedeutung der serologischen Parameter für den Schutz vor allergischen Reaktionen bzw. für die Auslösung solcher Reaktionen (16, 18, 30, 31, 66, 75, 76, 77, 78, 93, 169, 171). Als gesichert

kann aber gelten, daß ein Anstieg an spezifischen IgG-Antikörpern zeigt, daß höhere Dosen von Allergen zugeführt wurden.

4.1.3. Passive Immunisierung

Auf eine weitere Gruppe von Studien sei hier hingewiesen, durch die die Bedeutung der spezifischen IgG-Antikörper als möglicher Schutzfaktor und damit auch die Bedeutung der Hyposensibilisierungsbehandlung mit reinem Gift unterstrichen wird. Gemeint sind Untersuchungen, die auf ein Verfahren zurückgreifen, das sich bei Infektionskrankheiten, etwa bei Tetanus oder bei Frühsommermeningoencephalitis, gut bewährt hat, nämlich die passive Immunisierung. Hierbei wird aus Seren aktiv immunisierter Personen durch Plasmapherese und nachfolgende Konzentration spezifisches IgG in hoher Konzentration gewonnen, welches dann gefährdeten Personen injiziert wird (86). Eine Theorie zur Erklärung der Wirksamkeit dieses Verfahrens besagt, daß der durch passive Übertragung von allergenspezifischem IgG erzielte Schutz dadurch zustande kommt, daß die IgG-Antikörper mit dem Allergen einen Komplex bilden und auf diese Weise verhindern, daß das Allergen zu den auf der Oberfläche der Mastzellen sitzenden IgE-Antikörpern gelangt (27).

Da ja nun auch bei der Hymenopterengiftallergie den sog. "blockierenden" Antikörpern eine Schutzwirkung zugeschrieben wird, lag es nahe, die Wirksamkeit dieses zur Immunisierung bei Infektionskrankheiten angewandten Verfahrens bei Patienten mit Bienengiftallergie zu prüfen. Es wurden also Immunglobulinpräparationen aus Seren von Bienenstiche reaktionslos vertragenden Imkern gewonnen, aus Seren also, die einen hohen Prozentsatz an bienengiftspezifischen

IgG-Antikörpern enthielten, und diese Patienten mit Bienengiftallergie verabreicht. LESSOF und Mitarbeiter (88) stellten bei einer solchen Behandlung fest, daß innerhalb sehr kurzer Zeit, u.zw. zwischen einer und 24 Stunden, nach der Injektion einer derartigen Immunglobulinzubereitung ein doppelter bis dreifacher Anstieg an spezifischen IgG-Antikörpern erfolgte und daß die Patienten dann das zwei- bis dreifache Quantum der Bienengiftosis, die zuvor eine anaphylaktische Reaktion hervorgerufen hatte, reaktionslos tolerierten. BOUSQUET et al. (17) fanden in einer Untersuchung bei Patienten nach Vorimmunisierung mit Bienengift-Immunglobulin und anschließender Schnellhyposensibilisierung einen signifikanten Anstieg an bienengiftspezifischen IgG-Antikörpern im Vergleich zu einer Gruppe nicht vorbehandelter Patienten. Auch in anderen Untersuchungen wurde die passive Immunisierung zur Verminderung schwerer systemischer Reaktionen bei der Hyposensibilisierungsbehandlung von Patienten mit Hymenopterengiftallergie mit Erfolg eingesetzt (17, 67, 130).

Sowohl LESSOF (88) als auch JARISCH (66, 67) beobachteten bei ihren Untersuchungen, daß der Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpern nach passiver Immunisierung zwar manchmal schwächer ausfiel als vermutet, eine Schutzwirkung aber trotzdem erzielt wurde. Bei der Untersuchung von PRZYBILLA et al. (130) fand sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe des s-IgG-Anstiegs zwischen den drei Behandlungsgruppen, von denen eine am Tag vor der Schnellhyposensibilisierung mit Bienengift-spezifischem Immunglobulin, eine zweite mit einer Standardimmunglobulinzubereitung vorbehandelt und eine dritte Gruppe

nicht vorbehandelt worden war. Allerdings zeigte sich ein Trend zur besseren Verträglichkeit der Hyposensibilisierung und ein besseres Ergebnis bei der Stichprovokation bei der Kombination von passiver und aktiver Therapie. Daß bei dieser Untersuchung der s-IgG-Anstieg zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant war, ist möglicherweise auf die im Vergleich zu den anderen Arbeitsgruppen (17, 66, 67, 88, 110) wesentlich geringere applizierte Immunglobulindosis zurückzuführen. Als mögliche Erklärung hierfür böte sich die Hypothese an, daß die nichtsdestoweniger erreichte Schutzwirkung einer Unterklasse der s-IgG-Antikörper zukomme, die im Serum von nicht allergischen Imkern möglicherweise anteilmäßig besonders ausgeprägt sein könnte (66). Zwei weitere Untersuchungen zur passiven Immunisierung (13, 103) geben Anlaß für die Annahme eines über die "blockierende" Wirkung von Allergen-spezifischen IgG-Antikörpern hinausreichenden Effekts auf die Immunregulation. Es konnte gezeigt werden, daß experimentelle Sensibilisierung auf Ragweed-Pollen beim Menschen gehemmt werden konnte durch gleichzeitige Verabreichung des Allergens sowie des Allergen-spezifischen Antikörpers (103). In der zweiten Untersuchung an auf Ragweed-Pollen allergischen Patienten (13) gelang es ebenfalls durch gleichzeitige Gabe des Allergens und des Allergen-spezifischen Antikörpers, die s-IgE-Bildung direkt zu beeinflussen, u.zw. sie zu reduzieren, während die körpereigene spezifische IgG-Bildung nicht beeinflußt wurde. Über den genauen Wirkungsmechanismus dieser Beeinflussung der Immunregulation herrscht noch Unklarheit.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur passiven Immunisierung zeigen, daß diese Methode eine Möglichkeit bietet, schwere Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung abzuschwächen. Außerdem könnten somit Patienten, bei denen eine aktive Hyposensibilisierung nicht durchgeführt werden kann, auf diese Weise geschützt werden.

4.2. Ergebnisse der Diagnostik

4.2.1. Atopien und familiäres Vorkommen von Bienen- und Wespengiftallergien

In dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Patientengut ($n = 84$) gab es bei den 40 Patienten mit Bienengiftallergie in 5 Fällen ($= 12,5 \%$) eine positive atopische Eigenanamnese (Rhinitis allergica, Asthma bronchiale, Urticaria, Milchschorf oder Neurodermitis), in der Gruppe der 40 Patienten mit Wespengiftallergie traf dies in 4 Fällen ($= 10 \%$) zu. In der Familienanamnese fanden sich Allergien gegen Bienen- oder Wespengift bei 6 Patienten mit Bienengift- ($= 15 \%$) und bei zwei Patienten mit Wespengiftallergie ($= 5 \%$).

Insgesamt also betrug der Anteil an Atopikern $10,7 \%$. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von SETTIPANE et al. (155, 156), GRIMM (52) und MAUCHER (101), die im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls kein gehäuftes Vorkommen von Atopikern bei Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie fanden.

Auf die Stichprovokation antworteten von unseren 9 Patienten mit Atopieanamnese nur zwei mit systemischen Reaktionen, u.zw. zeigte ein Patient eine milde, ein anderer eine schwere Allgemeinreaktion. Da es sich bei unserer Untersuchung um eine sehr kleine Zahl von Atopikern handelte, ist eine über die getroffene Feststellung hinausgehende allgemeine Aussage bezüglich der Reaktionen von Atopikern auf Hymenopterenstiche nicht möglich.

Einigen Untersuchungen zufolge gibt es bei der Hymenopterengiftallergie - im Gegensatz zu anderen IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen, wie etwa der Rhinitis allergica, dem Asthma bronchiale oder der atopischen Dermatitis, bei denen eine genetische Disposition zugrunde liegt (66) - kein gehäuftes Vorkommen in den Familien der Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie (106, 155, 157). Diese Feststellung wird durch das Ergebnis unserer Untersuchung bestätigt, bestand doch nur in 9,5 % der Fälle unseres Patientengutes eine positive Familienanamnese hinsichtlich der Bienen- oder Wespengiftallergie.

4.2.2. Latenz und Verteilung der Schweregrade

In bezug auf die Latenz, d.h. auf die Zeit, die jeweils zwischen dem letzten Insektenstich und der Durchführung der Diagnostik gelegen hat, ist bei unserem Patientengut eine große Variationsbreite vorhanden. So reicht diese bei den Patienten mit Bienengiftallergie von zwei bis zu 120 Monaten - mit einem Durchschnittswert von 14,2 Monaten - und bei den Patienten mit Wespengiftallergie von

einem bis zu 264 Monaten - mit einem dem der Patienten mit Bienengiftallergie ähnlichen Durchschnittswert von 14,4 Monaten -. Einer an die Diagnostik gestellten Forderung ist hierbei entsprochen, nämlich der, daß sowohl der Hauttest als auch RAST und s-IgG frühestens zwei Wochen nach einem Stich durchgeführt werden, um aufgrund der Refraktärphase keine falschen negativen Ergebnisse zu bekommen. Nach Ansicht von GLOWANIA (41) kann die Treffsicherheit sogar noch erhöht werden, wenn die erste Blutentnahme erst vier Wochen nach dem letzten Stich erfolgt. Zu berücksichtigen ist dabei aber, daß im Laufe eines Jahres - im RAST vermutlich wesentlich rascher - die Reaktivität sowohl im Hauttest als auch bei der Antikörperbildung abnimmt (41, 43, 53, 83, 128, 170).

Die Einstufung der anamnestischen Reaktionen aller Patienten nach Schweregraden ergab folgende Verteilung: Bei den Patienten mit Bienengiftallergie lag in 5 Fällen (= 12,5 %) Schweregrad I und in nur einem Fall (= 2,5 %) Schweregrad IV vor; in 34 Fällen (= 85 %), also beim überwiegenden Teil der Patienten, traten Schweregrade II oder III auf. Bei den Patienten mit Wespengiftallergie war das Ergebnis ganz ähnlich, u.zw. lag in drei Fällen (= 7,5 %) Schweregrad I, in zwei Fällen (= 5 %) Schweregrad IV und in 35 Fällen (= 87,5 %) Schweregrad II oder III vor.

4.2.3. Identifizierung des verursachenden Insekts

Einer nicht unerheblichen Zahl von Patienten bereitete die Identifizierung des verursachenden Insekts Schwierigkeiten. Bei den Patienten mit Bienengiftallergie lag eine sichere Identifizierung des stechenden

Insekts in 25 Fällen (= 62,5 %) vor; eine ähnliche Zahl ergab sich bei den Patienten mit Wespengiftallergie, hier konnte in 24 Fällen (= 60 %) das Insekt genau bestimmt werden. Dieses Ergebnis ist nicht weit entfernt von der Beobachtung, die URBANEK und Mitarbeiter machten (170), daß nämlich durchschnittlich nur etwa jeder zweite Patient klare Angaben über das stechende Insekt machen könne. WÜTHRICH und Mitarbeiter stellten bei ihren Untersuchungen ebenfalls fest (191), daß nur 59 % der Patienten in der Lage waren, das den Stich verursachende Insekt sicher zu bestimmen. In den Fällen, in denen bezüglich des Insekts Zweifel bestanden, die Patienten also keine sichere Identifizierung vornehmen konnten, wurde mit Hilfe der Ergebnisse von Hauttest und RAST, die bei den meisten Patienten für beide Insekten (Biene und Wespe) durchgeführt wurden, die entsprechende Zuordnung vorgenommen.

4.2.4. Hauttest

Im Prick-Test reagierte die überwiegende Zahl der Patienten mit Bienengiftallergie, u.zw. 29 (=72,5 %) auf Konzentrationen von 10 µg/ml - hier waren es 13 Patienten (= 32,5 %) - und von 100 µg/ml - hier waren es 16 Patienten (= 40 %) -; 5 Patienten (= 12,5 %) zeigten Reaktionen bei 1 µg/ml, und nur ein Patient (= 2,5 %) reagierte bereits auf die Konzentration von 0,1 µg/ml. Im Intrakutantest reagierten 5 Patienten (= 12,5 %) auf die Konzentration von 0,1 µg/ml.

Bei den Patienten mit Wespengiftallergie ergab sich eine ähnliche Verteilung hinsichtlich der Reaktion auf die einzelnen Konzentrationen, u.zw. entfielen im Prick-Test auf die Konzentration von 10 µg/ml 8 Fälle (= 20,5 %), auf die Konzentration von 100 µg/ml 23 Fälle (= 59,0 %), auf die Konzentration von 1 µg/ml aber nur 3 Fälle (= 7,7 %) und auf die Konzentration von 0,1 µg/ml nur 2 Fälle (= 5,1 %). Im Intrakutantest reagierten 2 Patienten (= 5,1%) auf die Konzentration von 0,1 µg/ml und ein Patient (= 2,6 %) auf die Konzentration von 1,0 µg/ml.

In der Literatur findet sich eine lebhaft geführte Kontroverse darüber, welches Verfahren, also Anamnese, Hauttest oder Serologie, sich als Grundlage für die Diagnose der Bienen- und Wespengiftallergie und zur Indikationsstellung für eine Hyposensibilisierungsbehandlung am besten eigne. Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß der Anamnese eine überragende Bedeutung zukomme und daß sie durch kein anderes Verfahren zu ersetzen sei. Hinsichtlich der Bedeutung von RAST und Hauttest gehen die Meinungen erheblich auseinander. Einige Autoren messen dem RAST bei der Testung der klinischen Sensibilität mehr Bedeutung bei als dem Hauttest (14, 134, 160), andere geben dem Hauttest den Vorzug, denn er zeige eine größere Übereinstimmung mit der klinischen Sensibilität als der RAST (11, 14, 29, 41, 181), wiederum andere sehen überhaupt nur geringe oder gar keine Übereinstimmung zwischen RAST und klinischem Schweregrad (29, 134, 164).

Die einzelnen Verfahren messen unterschiedliche Parameter der allergischen Reaktion, was zur Folge

haben muß, daß die Korrelation zwischen den einzelnen Ergebnissen nicht 100 % sein kann.

Den Ergebnissen jedes einzelnen Verfahrens kommt in der Zusammenschau sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Indikationsstellung für die Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie ein ganz bestimmter Stellenwert zu (146, 164). Ein Beispiel für eine solche angewandte Zusammenschau ist das Urbanek-Schema (216).

4.3. Ergebnisse der Hyposensibilisierungsbehandlung

4.3.1. Nebenwirkungen

Im Verlauf der klinischen Hyposensibilisierung (kHS) kam es zu einer gesteigerten Lokalreaktion (gL) bei 12 Patienten mit Bienengiftallergie (= 31,6%) und 19 Patienten mit Wespengiftallergie (= 48,7%) sowie zu einer milden Allgemeinreaktion bei 18 Patienten mit Bienengiftallergie (= 47,4 %) und bei 13 Patienten mit Wespengiftallergie (= 33,3 %); ein Patient mit Wespengiftallergie (= 2,6 %) erlitt eine starke Allgemeinreaktion. Ohne Nebenwirkungen verlief die kHS bei 8 Patienten mit Bienengift- (= 21,0 %) und 6 Patienten mit Wespengiftallergie (= 15,4 %). Bei zwei Patienten mit Bienengift- und einem Patienten mit Wespengiftallergie lagen keine Angaben vor. Insgesamt waren bei der kHS bei 81,82 % der Patienten Nebenwirkungen (gL 40,26 %, Allgemeinreaktion 41,56 %) zu verzeichnen. 18,18 % der Patienten vertrugen die kHS ohne Nebenwirkungen. Die meisten Nebenwirkungen traten bei Dosissteigerungen im höheren Konzentrationsbereich (10 bis 100 µg/ml) auf. In einigen Fällen wurden deshalb die Dosissteigerungen langsamer vorgenommen.

Bei der ambulanten Erhaltungstherapie kam es bei den Patienten mit Bienengiftallergie in drei Fällen (= 7,9 %), bei den Patienten mit Wespengiftallergie in 6 Fällen (= 15,4 %) zu einer gesteigerten Lokalreaktion, eine - stets nur milde - Allgemeinreaktion trat auf bei 10 Patienten mit Bienengift- (= 26,3%) und 11 Patienten mit Wespengiftallergie (= 28,2%). Ohne Nebenwirkungen vertragen wurde die ambulante Hyposensibilisierung von 25 Patienten mit Bienengift- (= 65,8 %) und 22 Patienten mit Wespengiftallergie (= 56,4 %).

Insgesamt traten bei der ambulanten Erhaltungstherapie bei 39 % der Patienten Nebenwirkungen (gl 11,7 %, mA 27,3 %) auf. 61,0 % der Patienten vertrugen die ambulante Hyposensibilisierung ohne Nebenwirkungen. Auch bei der ambulanten Therapie wurden in einigen Fällen infolge der Nebenwirkungen Dosismrückstufungen und/oder langsamere Dosissteigerungen vorgenommen.

Die Rate der während der Hyposensibilisierungsbehandlung aufgetretenen Nebenwirkungen ist bei unserem Patienten-gut relativ hoch.

Von URBANEK und Mitarbeitern (175) wird angegeben, bei 63,3 % ihrer Patienten seien Allgemeinreaktionen und bei 36,4 % gesteigerte Lokalreaktionen während einer sieben Tage dauernden klinischen Hyposensibilisierung aufgetreten. THURNHEER und Mitarbeiter (165) stellten bei über 38 % ihrer Patienten systemische und bei 14 % gesteigerte Lokalreaktionen fest. MAUCHER (100) berichtet, von ihren Patienten hätten über 31,5 % Allgemeinreaktionen während der kHS und 16,6 % während der ambulanten Erhaltungstherapie gezeigt.

JARISCH (66) fand bei 38 % seiner Patienten stärkere Nebenwirkungen während der HS. Verhältnismäßig wenig Nebenwirkungen beobachteten LICHTENSTEIN und Mitarbeiter (91), u.zw. traten in nur 10 % der Fälle Allgemeinreaktionen bzw. gesteigerte Lokalreaktionen auf. CHIPPS und Mitarbeiter (25) stellten einen Unterschied hinsichtlich der Verträglichkeit der Hyposensibilisierung bei Kindern und Erwachsenen fest: Kinder wiesen nämlich nur in 2 %, Erwachsene aber in 16% der Fälle systemische Nebenwirkungen auf. FENDER und Mitarbeiter (29) fanden bei allen Patienten gesteigerte Lokalreaktionen und in 33,3 % der Fälle systemische Reaktionen. Durch Einführung einer Therapiepause, u.zw. sobald ältere Injektionsstellen bei erneuter Injektion mitreagierten, gelang es ihnen aber, die Rate der systemischen Nebenwirkungen auf 18,7 % zu senken.

Von einigen Autoren wird für eine hohe Nebenwirkungsrate die Schnell-Hyposensibilisierung mit 4-8 Injektionen pro Tag verantwortlich gemacht und daher nicht mehr angewendet (196). Andere Autoren berichten von einer Reduzierung der Antigendosis entsprechend der Ausdehnung der Lokalreaktion und dadurch erzielten niedrigeren Nebenwirkungsraten (66, 133). Manche Autoren können einen Zusammenhang zwischen dem Hyposensibilisierungsschema und der Nebenwirkungsrate überhaupt nicht erkennen (47, 52, 165).

4.3.2. Erfolgskontrolle

Bei sämtlichen Patienten unserer Stichprobe wurde der Therapieerfolg anhand eines Stiches vom lebenden Insekt überprüft, u.zw., von einigen Ausnahmen abgesehen,

6 - 12 Monate nach Therapiebeginn. Die durchschnittliche Dauer der Hyposensibilisierungsbehandlung bis zum Provokationsstich betrug bei der Gruppe der Patienten mit Bienengiftallergie $\bar{x} = 9,5$, $s = 5,0$ Monate, bei der Gruppe der Patienten mit Wespengiftallergie $\bar{x} = 13,2$, $s = 6,8$ Monate. Bei der Stichprovokation erwiesen sich dann 33 Patienten mit Bienengiftallergie (= 82,5 %) und ebenso 33 Patienten mit Wespengiftallergie (= 82,5 %) als geschützt. Jeweils einbezogen in die Gesamtzahl sind dabei auch diejenigen Patienten, bei denen sich eine gesteigerte Lokalreaktion zeigte. Auf den Provokationsstich reagierten aus der Gruppe der Patienten mit Bienengiftallergie 7 (= 17,5 %) mit einer Allgemeinreaktion, u.zw. in allen Fällen mit einer milden, und aus der Gruppe der Patienten mit Wespengiftallergie ebenfalls 7 (= 17,5 %), davon in 5 Fällen mit einer milden und in 2 Fällen mit einer starken Allgemeinreaktion.

Bei 6 Patienten mit systemischer Reaktion auf die erste Stichprovokation, nämlich zwei aus der Gruppe der Patienten mit Bienengift- und vier aus der Gruppe mit Wespengiftallergie, wurde nach Fortführung der Hyposensibilisierungsbehandlung nach einem modifizierten Behandlungsschema mit schließlich erhöhter Erhaltungsdosis eine zweite Stichprovokation durchgeführt. Mit Ausnahme eines Patienten mit Bienengiftallergie, der nach der ersten Stichprovokation eine milde Allgemeinreaktion gezeigt hatte und auf die zweite mit einer schweren Allgemeinreaktion reagierte, erwiesen sich diese Patienten jetzt als geschützt. Insgesamt betrug also die Erfolgsquote, d.h. der Prozentsatz der Patienten, die nach der Hyposensibilisierungsbehandlung als geschützt zu betrachten waren, 88,75 %.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit denen anderer Studien, so kann man feststellen, daß es im oberen Bereich liegt. THURNHEER et al. (165) geben beispielsweise eine Erfolgsquote von 70,8 % an, HOFFMAN et al. (58) eine von 75 %, FORCK et al. (33) eine von 83,3 % bei der ersten Provokation und bei der zweiten eine von 95,2 % bei den Patienten mit Wespengift- und von 100 % bei den Patienten mit Bienengiftallergie. Weitere Ergebnisse nennen FORCK et al. (31) mit 90 %, CHIPPS et al. (23) und LICHTENSTEIN et al. (91) mit jeweils 95 %. BÄURLE und SCHWARZ (6) und auch URBANEK et al. (175) berichten jeweils über eine Erfolgsquote von 100 %.

Die unterschiedlichen Ergebnisse sind nicht auf bessere oder schlechtere Hyposensibilisierungsbehandlungen zurückzuführen. Sie sind vielmehr einmal dadurch zu erklären, daß es sich teilweise um sehr kleine Stichproben handelte. Bei BÄURLE und SCHWARZ (6) waren z.B. von 82 hyposensibilisierten Patienten zum Berichtszeitpunkt erst 23 einer Stichprovokation unterzogen worden; bei URBANEK (175) waren es sogar nur 11 Patienten, bei denen eine Stichprovokation durchgeführt worden war. Andere hohe Erfolgsquoten, so z.B. bei CHIPS et al. (23), bei LICHTENSTEIN et al. (91) oder bei FORCK et al. (33), kamen dadurch zustande, daß bei denjenigen Patienten, die auf die erste Stichprovokation systemisch reagiert hatten, die Hyposensibilisierungsbehandlung mit allmählicher Dosissteigerung fortgeführt wurde und diese Patienten dann einer erneuten Stichprovokation unterzogen wurden.

Grundsätzlich gilt, daß der Provokationstest von großer Bedeutung ist: Zum einen kann er über den Erfolg der Hyposensibilisierungsbehandlung Auskunft geben, zum anderen stellt er eine wichtige psychologische Maßnahme dar. Bei guter Verträglichkeit des Stiches nämlich erfährt der Patient, der bisher in großer Angst vor möglichen Stichen und deren Folgen gelebt hat und sich demzufolge in seinem Bewegungsspielraum stark eingeschränkt sah, eine Stärkung seines Selbstvertrauens und eine nicht unerhebliche Minderung seiner möglicherweise bisher phobischen Ängste vor Bienen und/oder Wespen. Trotzdem wird nicht überall der Therapieerfolg mit Hilfe einer Stichprovokation überprüft. Einige Autoren berichten durchaus über Erfolge bei der Hyposensibilisierung, indem sie sich allein auf die Verträglichkeit der Erhaltungsdosis berufen oder anhand der serologischen Ergebnisse den Schutz dokumentieren (29, 42, 52).

4.3.3. Diagnostik und Therapieerfolg

Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Therapieerfolg und einigen diagnostischen Daten, wie Geschlecht und Alter der Patienten, anamnestischer Schweregrad und atopische Diathese - zu geringe Fallzahl - oder Hauttest und RAST vor Beginn der Hyposensibilisierungsbehandlung, erbrachte ebensowenig signifikante Ergebnisse wie die Prüfung eines Zusammenhangs zwischen Therapieerfolg und der Dauer der HS oder der Verträglichkeit der klinischen oder ambulanten HS.

4.3.4. Serologie

Die Angaben bei dem herangezogenen Material waren in bezug auf die serologischen Bestimmungen nicht immer vollständig. Deshalb mußte bei einzelnen Untersuchungen von Patientengruppen unterschiedlicher Größe ausgegangen werden. Zum Teil ergaben sich so geringe Fallzahlen, daß nur noch deskriptive Analysen, jedoch keine statistischen Berechnungen mehr möglich waren.

A. Gesamt-IgE

Die Konzentration des Gesamt-IgE (t-IgE) gilt als Marker für atopische Erkrankungen. Sie wird einerseits zur Erfassung einer atopischen Diathese, andererseits zur Prognose einer Atopie herangezogen (146). In unserer Untersuchung wurde sie eingesetzt zur Erfassung der Ausgangswerte und der möglichen Änderungen während der Hyposensibilisierungsbehandlung wie auch zur Feststellung möglicher Unterschiede zwischen geschützten und ungeschützten Personen (117).

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen t-IgE und dem Therapieerfolg ergaben sich bei dem Kollektiv der Patienten mit Bienengiftallergie (Tabelle 11) signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten, die den Provokationsstich vertragen hatten (kR), und der Gruppe derjenigen, die mit einer systemischen Reaktion geantwortet hatten (sR), u.zw. sowohl vor Beginn der HS als auch vor der Provokation, lagen doch die t-IgE-Werte der Gruppe mit der normalen Lokalreaktion (kR) jeweils höher als die der Gruppe mit systemischer Reaktion (sR). Übrigens war bei

allen drei Gruppen der Wert nach der klinischen Hyposensibilisierung angestiegen und bis zur Provokation auch jeweils wieder abgefallen, jedoch bei keiner Gruppe bis unter das Ausgangsniveau.

Bei dem Kollektiv der Patienten mit Wespengiftallergie (Tabelle 20) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hier waren aber im Gegensatz zu den Patienten mit Bienengiftallergie in der Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR) die niedrigsten Werte zu finden, u.zw. zu allen drei Meßzeitpunkten, während die Gruppe mit gesteigerter Lokalreaktion (gL) die höchsten Werte und die Gruppe mit systemischer Reaktion (sR) mittlere Werte zeigte.

Ein statistischer Vergleich der t-IgE-Werte im Therapieverlauf ergab für die Patienten mit Bienengiftallergie keinen signifikanten Unterschied. Bei allen drei Gruppen (kR, gL, sR) war gleichermaßen jeweils eine Zunahme des t-IgE nach der klinischen Hyposensibilisierung und eine Abnahme bis zur Provokation zu verzeichnen.

Bei den Patienten mit Wespengiftallergie hingegen ergaben sich zwei signifikante Unterschiede in der Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR), u.zw. war das t-IgE nach der klinischen Hyposensibilisierung im Vergleich zum Ausgangswert signifikant angestiegen und nahm dann anschließend bis zum Zeitpunkt vor der Provokation auch signifikant wieder ab, sogar bis etwas unter das Ausgangsniveau. Die Gruppe mit gesteigerter Lokalreaktion (gL) zeigte den höchsten Ausgangswert; bei dieser erfolgte auch die stärkste Zunahme. Bei der Gruppe mit systemischer Reaktion (sR) - bestehend also aus denjenigen, die die

Stichprovokation nicht vertragen hatten - war hingegen eine Abnahme des t-IgE nach der klinischen Hyposensibilisierung und vor der Provokation zu verzeichnen.

URBANEK und Mitarbeiter (175) beobachteten bei ihrem Patientengut eine einheitliche Tendenz von t-IgE und s-IgE im Therapieverlauf. Sie fanden, daß bei Patienten mit den höchsten t-IgE-Ausgangswerten im Verlauf der Therapie nur geringe Anstiege zu verzeichnen waren. Dieses Ergebnis führten sie dann darauf zurück, daß s-IgE-Antikörper gegen Bienengift nur einen Teil des t-IgE-Bestandes ausmachen und daß daher die Hyposensibilisierung den relativ hohen Titer an t-IgE nur noch unwesentlich erhöhen kann. Es ist dies eine Erklärung, die wohl auch für unsere Ergebnisse Gültigkeit hat, waren doch bei den relativ hohen t-IgE-Werten der Patienten mit Bienengiftallergie signifikante Änderungen im Therapieverlauf nicht zu verzeichnen, während sich bei den relativ niedrigen Werten der Patienten mit Wespengiftallergie signifikante Änderungen im Verlauf der Therapie sehr wohl ergaben.

Ein Unterschied zeigt sich beim Vergleich unserer Daten mit denen von URBANEK (168) insofern, als in unserem Kollektiv der Patienten mit Bienengiftallergie in über 50 % der Fälle erhöhte t-IgE-Werte (> 100 KU/l) vorlagen, bei dem Patientengut von URBANEK jedoch nur in ca. 30 % der Fälle. Anders als im Kollektiv der Patienten mit Bienengiftallergie zeigten sich bei unseren Patienten mit Wespengiftallergie erhöhte t-IgE-Werte nur in 20 % der Fälle. Dieser Unterschied ist sicher nicht so zu erklären, daß es unter den Patienten mit Bienengiftallergie vermehrt Atopiker gegeben hätte, denn hinsichtlich

dieses Parameters unterschieden sich die beiden Gruppen ja nur unwesentlich; vielmehr muß eine von den beiden Giften unterschiedlich hervorgerufene Beeinflussung der t-IgE-Antwort als Erklärung in Erwägung gezogen werden.

Insgesamt scheint, wie auch URBANEK und Mitarbeiter (175) feststellen, das t-IgE zur Beurteilung des Therapieerfolges bei Insektengiftallergien wenig ergiebig zu sein.

B. Spezifisches IgE

Bei diesem serologischen Parameter fanden sich weder bei den Patienten mit Bienengift- noch bei den Patienten mit Wespengiftallergie signifikante Unterschiede zwischen den drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Untersuchungszeitpunkten, also vor HS, nach kHS und vor der Stichprovokation.

Die Gruppe der Patienten mit Bienengiftallergie zeigte den höchsten Ausgangswert an s-IgE bei den Patienten, die auf die Stichprovokation eine systemische Reaktion gezeigt hatten (sR), während der Wert bei den Patienten, die die Stichprovokation vertragen hatten (kR), nach der kHS und bis zur Provokation am höchsten war.

Die Gruppe der Patienten mit Wespengiftallergie zeigte den höchsten Ausgangswert bei den Patienten mit gesteigerter Lokalreaktion auf die Stichprovokation (gL) und den niedrigsten bei der Gruppe mit systemischer Reaktion (sR); die Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR) nahm eine Mittelposition ein. Dies traf für alle drei Meßzeitpunkte zu.

Auffallend war, daß sowohl in dem Kollektiv der Patienten mit Bienengift- als auch in dem der Patienten mit Wespengiftallergie in der jeweiligen Gruppe mit systemischer Reaktion (sR) - im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen - durch die klinische Hyposensibilisierung die s-IgE-Bildung kaum stimuliert wurde, ja in der entsprechenden Gruppe der Patienten mit Bienengiftallergie sogar eine Abnahme des s-IgE stattfand.

Die Untersuchung des s-IgE im Therapieverlauf ergab für die Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR) der Patienten mit Bienengiftallergie, aber auch für die entsprechende Gruppe der Patienten mit Wespengiftallergie einen signifikanten Unterschied ($\alpha < 0.05$) zwischen den Werten vor der HS und nach der kHS (signifikanter Anstieg durch die kHS) und den Werten nach der kHS und vor der Provokation (signifikante Abnahme: $\alpha < 0.05$). Bei den Gruppen mit gesteigerter Lokalreaktion (gL) und mit systemischer Reaktion (sR), u.zw. sowohl der der Bienengift- als auch der der Wespengiftallergiker, wurden infolge der geringen Gruppenstärken keine Signifikanzprüfungen vorgenommen. Es zeigte sich jedoch bei der Gruppe gL der Patienten mit Bienengiftallergie ein ganz ähnlicher Verlauf wie bei der Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR), während in der Gruppe sR praktisch keine Veränderung des s-IgE-Wertes durch die Therapie erfolgte. Ähnlich verhielt es sich bei Patienten mit Wespengiftallergie.

Unsere Ergebnisse für die Gruppen mit normaler (kR) und mit gesteigerter Lokalreaktion (gL) entsprechen den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Bei diesen

wurde ebenfalls in den ersten drei bis sechs Monaten der Hyposensibilisierungsbehandlung ein Ansteigen der s-IgE-Antikörper-Titer und dann im Laufe eines Jahres wieder ein Absinken bis in die Nähe des Ausgangswertes vor der HS beobachtet (23, 33, 160, 163, 166, 169, 175, 177).

Unsere Ergebnisse für die Gruppe mit systemischer Reaktion (sR) weichen jedoch von den Ergebnissen einiger anderer Untersuchungen ab. So konnte z.B. JARISCH (66) überhaupt bei keinem seiner Patienten ein Absinken der s-IgE-Antikörper während des ersten Halbjahres der Hyposensibilisierung feststellen. Bei unseren Patienten der Gruppe sR der Patienten mit Bienengiftallergie jedoch war bei Betrachtung des Mittelwertes ein deutlicher Abfall der s-IgE-Antikörper selbst nach der klinischen Hyposensibilisierung zu verzeichnen, wobei sich dieser Wert bis zur Provokation nicht mehr wesentlich änderte. REISMAN et al. (136) beobachteten nur bei einigen Patienten einen Anstieg der s-IgE-Antikörper zu Beginn der Therapie; nach einem Behandlungsjahr waren die s-IgE-Werte dann unter den Ausgangswert vor der Therapie abgesunken. REISMAN und Mitarbeiter führten dieses Ergebnis darauf zurück, daß sie ein Therapieschema mit langsamerer Dosissteigerung benutzten als andere, beispielsweise als eine Arbeitsgruppe um SOBOTKA.

SOBOTKA und Mitarbeiter (160) hatten bei ihrer Untersuchung einen Unterschied zwischen Patienten mit Bienengift- und Patienten mit Wespengiftallergie festgestellt. Bei den Bienengiftallergikern war der s-IgE-Antikörper-Wert nach einem anfänglichen Anstieg etwa 3 Monate nach Therapiebeginn wieder

abgefallen, während er bei den Patienten mit Wespengiftallergie zwar auch wieder abgefallen war, aber erst später im Laufe eines Jahres. Diese Beobachtung trifft in etwa für unsere Gruppen kR und gL der Patienten mit Bienengiftallergie zu, ebenso für die Gruppe gL der Patienten mit Wespengiftallergie, bei der der Wert nach der klinischen Hyposensibilisierung bis zur Provokation (= 6 bis 12 Monate nach Beginn der HS) noch leicht angestiegen war; die Beobachtung trifft jedoch nicht für die übrigen Gruppen zu.

Schwer einzuordnen ist der Verlauf des s-IgE bei der Gruppe sR der Patienten mit Bienengiftallergie. Diese Gruppe wies, verglichen mit den anderen Gruppen, vor der HS den höchsten Wert auf, der dann aber, u.zw. im Gegensatz zu den anderen Gruppen, nach der kHS abfiel. Dies würde einer Abnahme der Überempfindlichkeit entsprechen.

Da diese Gruppe aber gerade jene Patienten umfaßte, die auf die Stichprovokation mit einer systemischen Reaktion geantwortet hatten, muß daran gedacht werden, daß hier möglicherweise ein anderer Mechanismus für die Entstehung der anaphylaktischen Reaktion verantwortlich ist als allein das Vorhandensein von s-IgE-Antikörpern. Bei VALENTINE (181) findet sich in diesem Zusammenhang die Feststellung, daß das Vorhandensein von s-IgE-Antikörpern nur einer von mehreren Faktoren, deren genaue Zahl man noch nicht kenne, sei, die für die Reaktion auf Insektentische verantwortlich zu machen wären, und daß s-IgE nicht unbedingt mit klinischer Sensibilität korreliere. Mehrfach wiesen dann er und weitere Autoren darauf hin, daß über das Vorhandensein von

s-IgE-Antikörpern hinaus andere Faktoren zum Auftreten von klinischer Anaphylaxie führen würden (24, 62, 124, 138).

Als mögliche Erklärung für den angesprochenen Sachverhalt böte sich auch ein ungünstiges Verhältnis zwischen s-IgE-Antikörpern und s-IgG-Antikörpern an, was dafür verantwortlich gemacht werden müsse, daß in diesen Fällen kein Schutz gegeben gewesen sei. Bei URBANEK et al. (170) findet sich diesbezüglich der Hinweis, daß ein unspezifischer Abfall von s-IgE-Antikörpern bei Patienten mit hohen s-IgG-Antikörpertitern möglicherweise auf die Interferenz von s-IgE und s-IgG im Test zurückzuführen sei.

Eine Reihe von Untersuchungen zeigt, daß die s-IgE-Antikörper-Bildung ähnlich wie die s-IgG-Antikörper-Bildung durch die Hyposensibilisierung sehr großen individuellen Schwankungen unterliegt (50, 124, 186, 189, 196). Diese Beobachtung wird durch unsere Ergebnisse bestätigt. Bei der Betrachtung der individuellen Werte unserer Patientenstichprobe fällt nämlich eine große Variationsbreite der s-IgE-Antikörper-Werte im Verlauf der Hyposensibilisierung auf, u.zw. ausnahmslos in allen drei Gruppen. Überall findet sich praktisch eine Vielzahl von Reaktionsmustern: Anstieg des Wertes sowohl nach der klinischen Hyposensibilisierung als auch im Verlauf bis zur Provokation, Abfall nach der kHS und Anstieg bis zur Provokation, Anstieg nach der kHS und Abfall bis zur Provokation - was übrigens das am häufigsten auftretende Reaktionsmuster darstellt - sowie Abfall nach der kHS und bis zur Provokation.

Nicht zuletzt ist zu berücksichtigen, daß die s-IgE-Antikörper-Bildung gewissen zeitlichen Veränderungen unterliegt, so daß ein negativer RAST nicht zwangsläufig bedeutet, daß keine Sensibilisierung vorliegt (128, 146). Deshalb sollte der RAST, ähnlich wie der Hauttest, frühestens 2 Wochen nach dem letzten Stich durchgeführt werden, um auf diese Weise zu vermeiden, daß man irreführende negative Ergebnisse während der Refraktärphase erhält. Auch ist zu beachten, daß die s-IgE-Antikörper-Aktivität ca. 6 Monate nach dem letzten Stichereignis am höchsten ist und dann im Laufe des Jahres deutlich abnimmt (41, 43, 53, 84, 128). Nach ca. 3 Jahren (oft auch schon wesentlich früher) ist meist überhaupt kein s-IgE im Serum mehr nachweisbar (84).

Zusammenfassend kann man feststellen, daß es wohl nicht sinnvoll ist, die s-IgE-Antikörper-Antwort im Verlauf einer Therapie isoliert zu betrachten. Vielmehr dürfte es angebracht sein, s-IgE-Antikörper und s-IgG-Antikörper einer gemeinsamen Betrachtung zu unterziehen, also als sogenanntes "Antikörper-Antwortmuster", um auf diese Weise zu einer möglicherweise genaueren Aussage über den Stellenwert des s-IgE-Antikörper-Titers und damit gegebenenfalls zu prognostischen Aussagen über Erfolg bzw. Mißerfolg der Hyposensibilisierung zu kommen. Dabei ist aber stets an die zeitliche Veränderung zu denken, der sowohl die s-IgG- als auch die s-IgE-Antikörperbildung unterliegt.

C. Spezifisches IgG

Weder bei der Gruppe der Patienten mit Bienengiftallergie noch bei der Gruppe der Patienten mit Wespengiftallergie erbrachte bei diesem serologischen Parameter die statistische Analyse zwischen den drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten signifikante Ergebnisse.

Bei den Patienten mit Bienengiftallergie (Tabelle 13) war bei der Gruppe mit systemischer Reaktion (sR) der Mittelwert des Ausgangswertes an s-IgG-Antikörpern höher als bei der Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR). Nach der klinischen Hyposensibilisierung zeigte sich dann ein umgekehrtes Verhältnis, d.h., die Gruppe kR wies eine stärkere Zunahme des s-IgG-Antikörper-Titers auf als die Gruppe sR; bis zur Provokation nahm dieses umgekehrte Verhältnis noch deutlichere Konturen an.

Im Kollektiv der Patienten mit Wespengiftallergie (Tabelle 22) gab es zunächst bei der Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR) und der mit systemischer Reaktion (sR) ähnlich hohe s-IgG-Antikörper-Titer. Nach der klinischen Hyposensibilisierung war der Wert bei der Gruppe kR jedoch dreimal so hoch wie zu Anfang; auch vor der Provokation war er noch erhöht. Damit stand diese Gruppe im Gegensatz zur Gruppe sR, bei der sich der Wert nach der klinischen Hyposensibilisierung und vor der Provokation nicht veränderte. In der Gruppe mit gesteigerter Lokalreaktion (gL) lag der höchste Ausgangswert vor; nach der kHS erfolgte eine geringfügige Steigerung und bis zur Provokation dann ein Absinken des Wertes bis unter das Ausgangsniveau.

Beim Vergleich der s-IgG-Werte im Therapieverlauf ergab sich bei den Patienten mit Bienengiftallergie (Tabelle 13) für die Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR) - die als einzige dieses Kollektivs die ausreichende Gruppenstärke zur Signifikanzprüfung aufwies - ein signifikanter Unterschied ($\alpha < 0.05$) zwischen dem Ausgangswert und dem Wert vor der Provokation. Das s-IgG war im Verlauf der Therapie um das 8fache angestiegen. Anders stand es mit dem Wert bei der Gruppe mit systemischer Reaktion (sR), denn hier war nur ein zweifacher Anstieg erfolgt. Allerdings handelte es sich bei dieser um eine sehr kleine Gruppe.

Bei den Patienten mit Wespengiftallergie (Tabelle 22) ergaben sich im Verlauf der Therapie in bezug auf den s-IgG-Wert für die Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR) zwei signifikante Unterschiede, u.zw. erfolgte einmal ein signifikanter Anstieg ($\alpha < 0.05$) vom Ausgangswert zum Wert nach der klinischen Hyposensibilisierung und zum anderen ein signifikanter Abfall ($\alpha < 0.05$) nach der kHS bis zur Provokation. Dieses Erscheinungsbild stand im Gegensatz zu dem der Gruppe mit systemischer Reaktion (sR), in der während der gesamten Therapie überhaupt keine Veränderung der s-IgG-Antikörper-Titer erfolgte.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sowohl im Kollektiv der Patienten mit Bienengiftallergie als auch in dem der Patienten mit Wespengiftallergie bei den geschützten Personen ein sehr viel höherer Anstieg der s-IgG-Antikörper-Titer gegeben war als bei den ungeschützten Personen, während vor der Hyposensibilisierung kein Unterschied zwischen den Gruppen

bestanden hatte. Somit wird durch unsere Resultate die These unterstützt, daß den durch die Hyposensibilisierung gebildeten s-IgG-Antikörpern eine schützende Rolle zukommt. Wie dies bereits zu Beginn der Diskussion deutlich gemacht wurde, basiert die Annahme von der protektiven Funktion der s-IgG-Antikörper auf einer Vielzahl von Hyposensibilisierungsstudien (31, 33, 34, 37, 40, 43, 44, 45, 47, 58, 78, 80, 91, 93, 99, 162, 163, 166, 169, 177), Vergleichsuntersuchungen zwischen Imkern, Allergikern und nicht-allergischen Normalpersonen (18, 32, 43, 105, 111, 171) sowie auf Untersuchungen zur passiven Immunisierung (13, 17, 67, 88, 103, 130).

Unterschiedliche Auffassungen gibt es allerdings darüber, ob z.B. schon allein ein bestimmter Anstieg an s-IgG-Antikörpern - möglicherweise auch von einer Subklasse von s-IgG, etwa IgG₄ -, also unabhängig vom Vorhandensein von s-IgE-Antikörpern, zur Schutzwirkung ausreicht (44, 78, 91, 172, 176, 179), ob nur die gemeinsame Betrachtung beider Serum-Antikörper eine prognostische Aussage über den Therapieerfolg erlaubt (58, 93, 169, 177, 189) oder ob es vielleicht beim derzeitigen Stand der Forschung noch gar nicht möglich ist, auf s-IgG alleine oder dem Verhältnis von s-IgE zu s-IgG Prognosen über die Schutzwirkung zu stellen. CHIPPS, GOLDEN, JARISCH, LICHTENSTEIN, URBANEK, WÜTHRICH und weitere Autoren vertreten die Meinung, daß bestimmte Titer-Höhen an s-IgG-Antikörpern oder bestimmte Konstellationen von s-IgG zu s-IgE durchaus Schutz vor anaphylaktischen Reaktionen auf Bienen- oder Wespenstiche gewährleisten (23, 37, 44, 58, 66, 91, 177, 189). BÄURLE, SCHWARZ, FORCK, MÜLLER, REISMAN, THURNHEER, YUNGINGER und andere Autoren sind hingegen der Auffassung, daß es - wenn auch in der Regel eine gute Beziehung

bestehe zwischen Protektion und s-IgG - einen bestimmten Wert an s-IgG-Antikörpern, der Schutz vor anaphylaktischen Reaktionen garantiere, nicht gebe (5, 6, 31, 50, 58, 114, 119, 121, 124, 138, 165, 196, 197).

Letztere Ansicht scheint eher der Realität zu entsprechen, denn es gab bei fast allen Untersuchungen, die diesem Problem gewidmet wurden, Mißerfolge, d.h., einzelne Patienten reagierten nicht so, wie man es erwartet hatte. So zeigten z.B. Patienten eine systemische Reaktion auf die Stichprovokation, obwohl ein Anstieg an s-IgG-Antikörpern erfolgt war, andere wiederum vertrugen die Stichprovokation reaktionslos, ohne daß es zu einem wesentlichen Anstieg an s-IgG-Antikörpern gekommen war. Auf die große individuelle Streuung sowohl hinsichtlich der Bildung von s-IgE-Antikörpern wie auch der von s-IgG-Antikörpern wurde bereits hingewiesen (5, 6, 66, 73, 111, 124, 189).

4.3.5. Patienten mit systemischer Reaktion auf die Stichprovokation

Bei gesonderter Betrachtung der Patienten, die mit einer Allgemeinreaktion auf den Stich durch das lebende Insekt reagiert hatten, fällt bei der Gruppe der Patienten mit Bienengiftallergie (Tabelle 14), bei der auf die Provokation 7 Patienten mit einer systemischen Reaktion (in allen Fällen einer milden Allgemeinreaktion) geantwortet hatten, auf, daß in vier von den sieben Fällen bis zur Provokation ein nicht unerheblicher Anstieg der s-IgG-Antikörper

erfolgt war (bei zwei Patienten handelte es sich um einen 2fachen, bei einem um einen 4fachen und bei einem weiteren um einen 7fachen Anstieg) und die RAST-Klassen dieser vier Patienten ebenfalls recht hoch waren, u.zw. lag ihre Einstufung jeweils bei III bzw. IV. Möglicherweise bestand bei diesen Patienten ein so ungünstiges Verhältnis zwischen s-IgG und s-IgE, daß die durch die Hyposensibilisierung aufgebauten s-IgG-Antikörper-Titer nicht ausreichten, die hohen s-IgE-Antikörper-Titer zu "blockieren". Möglicherweise war aber auch nur eine für den Schutz verantwortliche Subklasse von s-IgG in unzureichender Höhe gebildet worden. Bei einem anderen Patienten dieser Gruppe war der s-IgG-Antikörper-Titer, der vor der Hyposensibilisierung einen relativ hohen Wert gezeigt hatte, im Verlauf der Therapie bis hin zur Provokation auf einen kaum noch nachweisbaren Wert abgefallen. Schließlich wurde bei einem Patienten durch die HS überhaupt keine Veränderung des s-IgG-Antikörper-Titers erreicht, und obwohl der RAST in die niedrigste Klasse fiel, war durch die Stichprovokation eine Allgemeinreaktion ausgelöst worden. Bei einem Patienten aus dieser Gruppe lagen keine s-IgG-Antikörper-Werte vor.

Bei zwei Patienten aus dieser Gruppe wurde nun die Hyposensibilisierung fortgeführt (siehe dazu Tabelle 24), u.zw. mit einem modifizierten HS-Schema. Nach einer anfänglichen Dosisreduktion erfolgte - abhängig von der Verträglichkeit - nach einiger Zeit jeweils eine Steigerung der Giftdosis bis auf 150 bzw. 200 μg zur Erhaltungstherapie und später zur Überprüfung des Therapieerfolges erneut eine Stichprovokation. Einer der Patienten zeigte auf

diese zweite Provokation keine Reaktion mehr. (Seriologische Vergleichswerte lagen für diesen Zeitpunkt nicht vor.) Der andere Patient, bei dem die HS fortgeführt worden war, reagierte auf die erneute Provokation mit einer schweren Allgemeinreaktion - also stärker als auf die erste, bei der er eine milde Allgemeinreaktion gezeigt hatte - und dies, obwohl der s-IgG-Antikörper-Spiegel von 153 auf 440 kU/l, also auf etwa das Dreifache, angestiegen war und obwohl die RAST-Klassen-Einstufung von III auf II hatte herabgesetzt werden können.

Es fällt nun schwer, in diesem Falle den Mißerfolg auf ein ungünstiges Verhältnis zwischen den sensibilisierenden und den "blockierenden" Antikörpern zurückzuführen, wäre doch bei den vorhandenen Werten viel eher zu erwarten gewesen, daß der Patient die erneute Stichprovokation reaktionslos vertragen würde. Für das überraschende Ergebnis müssen also andere Erklärungsmöglichkeiten herangezogen werden.

Bei JARISCH (66) findet sich ein Hinweis darauf, daß einige Autoren aufgrund ihrer Beobachtungen der Ansicht seien, nur einer Subklasse von s-IgG-Antikörpern, möglicherweise dem s-IgG4, könne eine protektive Wirkung zugeschrieben werden. Zieht man diese Erklärungsmöglichkeit zur Interpretation der oben beschriebenen Reaktion heran, so könnte die durch die zweite Stichprovokation ausgelöste schwere Allgemeinreaktion darauf zurückzuführen sein, daß nur ungenügend s-IgG-Antikörper einer Subklasse gebildet worden seien und der Patient somit vor der Giftwirkung nicht geschützt gewesen sei.

Andere Autoren sind der Meinung, daß gerade die s-IgG-Antikörper der Subklasse 4 in ähnlicher Weise wie die s-IgE-Antikörper in der Lage seien, beim Menschen kurzfristig Gewebsmastzellen zu sensibilisieren und somit entsprechende Reaktionen hervorzurufen (27, 82, 123, 169). Dies würde, bezieht man es auf unseren Fall, bedeuten, daß der Patient durch den Anstieg an s-IgG-Antikörpern eine kurzfristige Sensibilisierung erfahren hätte, die dann für die schwere Allgemeinreaktion verantwortlich gewesen sei.

Schließlich wäre noch eine weitere Erklärungsmöglichkeit denkbar, nämlich die, daß der Patient zum Zeitpunkt der Stichprovokation einen Virusinfekt gehabt oder in einer akuten Streßsituation gestanden habe, wodurch die Mediatorfreisetzung beeinflußt und die Bereitschaft des Patienten zu anaphylaktischen Reaktionen verstärkt worden sein könnte. Diesen Faktoren jedenfalls müsse, so meint JARISCH (65, 66), eine aggravierende Wirkung zugesprochen werden.

Insgesamt bestätigen unsere Daten auch in diesen spezifischen Fällen die Beobachtungen anderer Autoren, daß nämlich trotz hoher s-IgG-Antikörper-Titer anaphylaktische Reaktionen vorkommen und daß auf der anderen Seite Insektenstiche trotz niedriger s-IgG-Antikörper-Spiegel nach einer Hyposensibilisierung reaktionslos vertragen werden können (50, 124, 138, 165, 196, 197). Die Ergebnisse gezielter Untersuchungen der Subklassen von s-IgG werden möglicherweise zur Interpretation und Einordnung dieser "Ausnahmefälle" beitragen.

Bei der Betrachtung der sieben Patienten aus der Gruppe der Wespengiftallergiker, die auf die Stichprovokation mit einer Allgemeinreaktion, u.zw. zwei Patienten mit einer schweren und fünf mit einer milden, geantwortet hatten (siehe dazu Tabelle 23), ist zunächst zu berücksichtigen, daß nur in drei Fällen vollständige serologische Daten vorlagen. Auffällig ist dabei, daß durch die Hyposensibilisierung bei keinem dieser drei Patienten ein Anstieg der s-IgG-Antikörper erfolgte. Vier der obengenannten sieben Patienten wurden nun - ähnlich wie die beiden aus der Gruppe der Patienten mit Bienengiftallergie (siehe dazu Tabelle 24) - einer modifizierten Hyposensibilisierung mit nachfolgender Dosissteigerung und, um den Therapieerfolg zu kontrollieren, einer erneuten Stichprovokation unterzogen. Alle vier Patienten vertrugen diese erneute Provokation komplikationslos, selbst die beiden Patienten, die auf die erste Stichprovokation mit einer schweren Allgemeinreaktion geantwortet hatten. Eine auf der Serologie basierende Interpretation der Daten ist infolge der fehlenden serologischen Werte nicht möglich. Bei zwei Patienten war lediglich festzustellen, daß die s-IgG-Werte vor der zweiten Provokation sehr niedrig waren, nämlich ≤ 20 . BÄURLE und SCHWARZ (5) haben in bezug auf das Problem sehr niedriger Meßwerte von s-IgG-Antikörpern darauf hingewiesen, daß im unteren Bereich der Standardkurve, also dem Bereich ≤ 100 U/ml, jeder Meßwert mit einer Fehlerhaftigkeit von bis zu 40 % behaftet wäre, weshalb es nicht möglich sei, zwischen einem relativ niedrigen s-IgG-Antikörper-Anstieg und sogenannten "Nonrespondern" zu unterscheiden. Aus diesem Grunde haben die beiden Autoren denn auch eine semiquantitative Erfassung der s-IgG-Antikörper analog dem IgE-RAST vorgeschlagen.

Insgesamt läßt sich aus unseren Ergebnissen die Schlußfolgerung ziehen, daß die alleinige Betrachtung der Serologie zur Beurteilung des Therapieerfolges einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit Hymenoptergiftextrakten bei Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie nicht ausreichend ist. Möglicherweise wird die prognostische Aussagekraft der Serologie verbessert werden können, sobald mehr Klarheit über die Subklassen der s-IgG-Antikörper herrscht und es Meßmethoden zu deren routinemäßiger Erfassung in der Praxis gibt. Beim derzeitigen Stand der Forschung, darin stimmen wir mit anderen Autoren überein (5, 6, 124), stellt die Stichprovokation die sicherste Methode dar, um den Erfolg einer Hyposensibilisierung zu überprüfen. Allerdings, das sei dabei erwähnt, bietet auch die Stichprovokation keine absolute Sicherheit, denn immerhin gibt es einige Variablen, die die Qualität des Giftes eines Insektes beeinflussen können, so etwa das Alter des Tieres, die Jahreszeit und damit die Ernährung des Insekts oder, jedenfalls bei Wespen, die Anzahl der vorausgegangenen Stiche (124). Trotzdem, die Bedeutung der Stichprovokation wird dadurch kaum geschmälert.

Auf diese Bedeutung weist übrigens auch folgende Beobachtung hin, die wir bei unserem Patientengut machen konnten und die hier zum Schluß noch erwähnt werden soll. Zur Überprüfung des Therapieerfolges waren vier unserer Patienten mit Wespengiftallergie mit einer Injektion von 100 µg Wespengift, also immerhin der doppelten Menge an Gift, die bei einem Stich durch das lebende Insekt verabreicht wird, "provoziert" worden. Die Injektionen ergaben sich übrigens aus einer Art Notsituation, da die zur Provokation

beschafften Wespen nicht stachen, es sich also um männliche Wespen handelte. Keiner der 4 Patienten zeigte in dem Moment eine Reaktion auf diese Provokation. Zwei von ihnen reagierten dann aber ein Jahr später auf den Stich eines lebenden Insekts mit einer milden Allgemeinreaktion (Tabelle 25).

Vielleicht ist dieses Ergebnis so zu erklären, daß bei einem Stich durch das lebende Insekt nicht nur das Gift allein eine Wirkung hat, sondern noch andere Faktoren eine Rolle spielen, etwa eine zusätzliche Sensibilisierung gegen andere Allergene als Gift, oder aber Verunreinigungen am Stichapparat durch Mikroorganismen oder durch Körperproteine des Insekts, die evtl. eine erhöhte Mediatorfreisetzung hervorrufen. Das Ergebnis ist wohl auch ein Hinweis darauf, daß ein Unterschied besteht zwischen dem Stich durch das lebende Insekt und der Injektion von Gift zur Überprüfung des Therapieerfolges. Dies ist von Bedeutung, da ja einige Autoren den Therapieerfolg mit Giftinjektionen überprüfen (50, 83).

4.3.6. Doppelhyposensibilisierung

Vier Patienten unseres Patientengutes wurden sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift hyposensibilisiert; dann erfolgte nach einiger Zeit bei allen eine Stichprovokation mit dem lebenden Insekt, also auch bei den beiden, die zuvor akzidentell, u.zw. der eine von einer Biene, der andere von einer Wespe, gestochen worden waren. Diese beiden nun, die schon den jeweiligen Stich zu Hause reaktionslos überstanden hatten, zeigten auch auf den provozierten Stich des jeweils anderen Insekts keine Reaktion. Ein weiterer Patient vertrug einen provozierten Wespenstich ebenfalls ohne Reaktion. Allein der vierte Patient antwortete auf eine Wespenstichprovokation mit einer

milden Allgemeinreaktion. Auffallend an den vorhandenen Daten dieses Patienten war, daß nach der klinischen Hyposensibilisierung nicht nur die RAST-Titer sowohl für Bienen- als auch für Wespengift sehr hoch waren, sondern daß danach die s-IgG-Titer für beide Gifte ebenfalls angestiegen waren. - Vergleichswerte vom Zeitpunkt vor der Provokation lagen nicht vor. -

Das Gesamt-IgE war nach der klinischen Hyposensibilisierung bei drei der vier Patienten erhöht, u.zw. lag es in den drei Fällen z.T. weit über 100 kU/l. Auch FORCK und KALVERAM & KALVERAM fanden bei ihren Patienten nach einer Doppelhyposensibilisierung ein Gesamt-IgE, welches im Durchschnitt um ein Mehrfaches höher war als bei Patienten mit einer Monoallergie (32, 76).

Das Vorhandensein einer Sensibilisierung sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift führt zu der Frage, ob es zwischen den Bestandteilen der beiden Gifte Kreuzreaktivität gibt oder nicht. LANGLOIS et al. (87) hatten in einer älteren Studie diese Frage bejaht, glaubten sie doch, mit Hilfe von "Neutralisierungsstudien in vivo" Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift festgestellt zu haben; in vielen neueren Untersuchungen wird diese Frage dagegen verneint (32, 37, 76, 91, 112, 191). Vor kurzem fanden dann jedoch REISMAN und Mitarbeiter (140) bei der Untersuchung von Patientenseren, die hohe Titer an Bienen- und Wespengift-spezifischen IgE-Antikörpern aufwiesen, fünf Patienten, bei denen zwischen einem Majorallergen des einen Giftes und einem Minorallergen des anderen Giftes Kreuzreaktivität bestand. Daß es zwischen einzelnen Wespengift-

und/oder Hornissengiftarten Kreuzreaktivität gibt, darüber ist man sich in der Literatur einig (56, 81, 91, 191). Übereinstimmung besteht auch durchaus darüber, daß im Falle einer durch Hauttest, RAST und Anamnese nachgewiesenen Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift eine Doppelhyposensibilisierung durchgeführt werden sollte (32, 76, 122, 165, 191).

4.3.7. Serologie und Alter

Die Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Höhe der serologischen Parameter ergab zu allen drei Untersuchungszeitpunkten eine durchweg negative Beziehung. Bei den Patienten mit Bienengiftallergie (Tabelle 27) zeigten sich signifikante Unterschiede bei den s-IgE-Antikörpern nach der klinischen Hyposensibilisierung und bei den s-IgG-Antikörpern vor der HS und bei den Patienten mit Wespengiftallergie (Tabelle 28) beim t-IgE zu allen drei Meßzeitpunkten, beim s-IgE vor der HS und beim s-IgG vor der Provokation.

Sowohl PEVNY und RAZINSKAS (127) wie auch WÜTHRICH und Mitarbeiter (190) stellten bei ihrem jeweiligen Patientengut fest, daß das Auftreten von schwergradigen und zum Tode führenden Reaktionen mit dem Alter zunimmt. GOLDEN et al. (44) beobachteten bei ihrer Hyposensibilisierungsstudie, daß Kinder mit einer höheren s-IgG-Antikörper-Antwort reagieren als Erwachsene. Unsere Daten zeigen, daß zwischen den serologischen Parametern, also s-IgE, t-IgE und s-IgG, und dem Alter eine negative Beziehung besteht, was letztlich bedeuten mag, daß sich mit zunehmendem

Alter die Fähigkeit zur Bildung von Antikörpern (u.zw. sowohl t-IgE- als auch s-IgE- und s-IgG-Antikörpern) verringert. Dies würde aber auch bedeuten, daß mit zunehmendem Alter die Sensibilisierung abnehmen müßte, da nicht nur die "schützenden" s-IgG-Antikörper, sondern auch die "sensibilisierenden" s-IgE-Antikörper in vermindertem Maße gebildet werden. Daß trotzdem ältere Menschen mit Insektengiftallergien stärker gefährdet sind, mag daran liegen, daß sie - wie PABST (122) bemerkt -, besonders wenn sie an Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems leiden, schwere Allgemeinreaktionen nicht mehr so gut kompensieren können wie jüngere Menschen.

4.3.8. Vergleich der Serologie von Patienten mit Bienengiftallergie mit der von Patienten mit Wespengiftallergie

Betrachtet man unsere Ergebnisse, so läßt sich bei den drei untersuchten serologischen Parametern, nämlich t-IgE, s-IgE und s-IgG, zu den drei Meßzeitpunkten, also vor der Hyposensibilisierung, nach der klinischen Hyposensibilisierung und vor der Provokation, bei den Patienten mit Bienengiftallergie ein stärkerer Trend zu höherer Antikörper-Bildung feststellen als bei den Patienten mit Wespengiftallergie (siehe Tabelle 29). Die Signifikanzprüfung für die Gruppe mit normaler Lokalreaktion (kR) ergab denn auch signifikante Unterschiede für alle drei serologischen Parameter, u.zw. zu allen drei Meßzeitpunkten - mit nur einer Ausnahme, nämlich s-IgG vor der Hyposensibilisierung.

Ähnlich wie wir fanden auch FORCK et al. (33) und BÄURLE und SCHWARZ (6) in ihren Untersuchungen bei den Patienten mit Wespengiftallergie deutlich niedrigere Meßwerte sowohl für s-IgE-Antikörper wie für s-IgG-Antikörper als bei den Patienten mit Bienengiftallergie. Trotzdem erwiesen sich die Patienten mit Wespengiftallergie nicht weniger geschützt als die Patienten mit Bienengiftallergie. Das zeigte sich in unserer Untersuchung ebenso wie in den Untersuchungen von FORCK und Mitarbeitern wie von BAURLE und SCHWARZ.

Welches letztlich der Grund für die unterschiedlichen Höhen der Immunparameter ist, ob es sich um meßtechnische Ursachen handelt oder um Verunreinigungen bzw. Beimischungen von Fremdproteinen im Wespengift, was wegen der voneinander abweichenden Methoden der Gewinnung von Bienen- und Wespengift ja durchaus denkbar wäre, ist bislang noch nicht geklärt (33).

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden 84 Patienten mit Bienengift- und/oder Wespengiftallergie erfaßt, die in der Zeit zwischen Dezember 1978 und Oktober 1982 mit reinen Bienengift- und/oder Wespengiftextrakten hyposensibilisiert wurden und bei denen der Erfolg der Therapie anhand einer Stichprovokation durch das lebende Insekt überprüft wurde. Das Patientengut setzte sich zusammen aus 40 Patienten mit Bienengift-, 40 mit Wespengift- und 4 mit Bienen- und Wespengiftallergie.

Die Daten ergaben, daß ein signifikanter Zusammenhang zwischen diagnostischen Erhebungen - wie Zeitpunkt der letzten systemischen Stichreaktion, Schweregrad

der Reaktion hierbei, nachgewiesene atopische Diathese, Alter und Geschlecht des Patienten, Reaktion im Hauttest und RAST-Klasse - und der Verträglichkeit der Stichprovokation nicht nachzuweisen ist.

Während der klinischen Hyposensibilisierung zeigten systemische Reaktionen 18 Patienten mit Bienengiftallergie (= 47,4 %), u.zw. alle eine milde Allgemeinreaktion, sowie 14 Patienten mit Wespengiftallergie (= 33,3 %), mit einer Ausnahme ebenfalls alle nur eine milde Allgemeinreaktion. Insgesamt waren bei der klinischen Hyposensibilisierung bei 81,82 % der Patienten Nebenwirkungen (gesteigerte Lokalreaktion 40,26 %, Allgemeinreaktion 41,56 %) zu verzeichnen. Bei einer milden Allgemeinreaktion lagen nur Hauterscheinungen wie z.B. Urticaria und/oder nur subjektive Beschwerden vor. Bei einer schweren Allgemeinreaktion waren objektiv faßbare respiratorische oder kardiovaskuläre Symptome bis hin zum Schock gegeben.

Während der Fortsetzungsbehandlung kam es bei den Patienten mit Bienengiftallergie in 10 Fällen (= 26,3 %) und bei den Patienten mit Wespengiftallergie in 11 Fällen (= 28,2 %) zu einer - stets nur milden - Allgemeinreaktion. Insgesamt zeigten bei der ambulanten Erhaltungstherapie 39 % der Patienten Nebenwirkungen (gesteigerte Lokalreaktion 11,7 %, milde Allgemeinreaktion 27,3 %).

Die Erfolgskontrolle der Hyposensibilisierungsbehandlung durch Stichprovokation mit dem lebenden Insekt, die in der Regel 6 bis 12 Monate nach Beginn der Hyposensibilisierung durchgeführt wurde, brachte folgende Ergebnisse: 82,5 % der Patienten mit

Bienengift- und ebenfalls 82,5 % der Patienten mit Wespengiftallergie erwiesen sich als geschützt; 7 Patienten mit Bienengiftallergie (= 17,5 %) antworteten mit einer Allgemeinreaktion, u.zw. in allen Fällen mit einer milden; aus der Gruppe der Patienten mit Wespengiftallergie zeigten ebenfalls 7 Patienten eine Allgemeinreaktion, u.zw. fünf eine milde und zwei eine schwere.

Bei 6 Patienten, nämlich zwei mit Bienengift- und vier mit Wespengiftallergie, die auf die Stichprovokation systemisch reagiert hatten, wurde nach der Fortführung der Hyposensibilisierung nach einem modifizierten Behandlungsschema mit schließlich erhöhter Erhaltungsdosis eine zweite Stichprovokation durchgeführt. Mit Ausnahme eines Patienten mit Bienengiftallergie, der nach der ersten Stichprovokation eine milde Allgemeinreaktion gezeigt hatte, auf die zweite nun sogar mit einer schweren Allgemeinreaktion reagierte, erwiesen sich die Patienten jetzt als geschützt. Insgesamt betrug somit die Erfolgsquote, d.h. der Prozentsatz der Patienten, die nach der Hyposensibilisierungsbehandlung als geschützt zu betrachten waren, 88,1 %. Auch bei den Patienten, die mit Bienen- und Wespengift hyposensibilisiert wurden, ergab sich ein ähnlich günstiges Ergebnis. Nur einer dieser Patienten reagierte auf einen Wespentisch mit einer milden Allgemeinreaktion.

Die eingehende Betrachtung der serologischen Werte zeigte, daß das Gesamt-IgE für die Beurteilung der Hyposensibilisierungsbehandlung und zur Überprüfung des Therapieerfolges keine zusätzlichen Informationen erbrachte.

Bei der Untersuchung des spezifischen IgE im Therapieverlauf ergab sich für die Gruppe der Patienten, die die Provokation vertragen hatten, u.zw. sowohl bei dem Kollektiv der Patienten mit Bienengiftallergie, als auch dem der Patienten mit Wespengiftallergie, ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten vor der Hyposensibilisierung und nach der klinischen Hyposensibilisierung (signifikanter Anstieg: $P < 0.01$) und den Werten nach der klinischen Hyposensibilisierung und bis zur Provokation (signifikanter Abfall: $P < 0.01$). Wegen der geringen Gruppenstärken wurde bei den Gruppen mit gesteigerter Lokalreaktion und mit systemischer Reaktion keine Signifikanzprüfung vorgenommen; bei Betrachtung der Werte zeigte sich jedoch, daß in der Gruppe mit systemischer Reaktion auf die Stichprovokation praktisch keine Veränderung des spezifischen IgE-Wertes durch die Therapie erfolgt war.

Beim Vergleich der spezifischen IgG-Werte im Therapieverlauf ergab sich für die Gruppe der Patienten, die die Stichprovokation vertragen hatten, im Kollektiv der Patienten mit Bienengiftallergie ein signifikanter Anstieg ($P < 0.05$) vom Ausgangswert bis zum Wert vor der Provokation. Bei den Patienten mit Wespengiftallergie erfolgte ein signifikanter Anstieg ($P < 0.05$) vom Ausgangswert zum Wert nach der klinischen Hyposensibilisierung und ein signifikanter Abfall ($P < 0.05$) nach der klinischen Hyposensibilisierung bis zur Provokation. In den Gruppen mit systemischer Reaktion auf die Stichprovokation war bei den Patienten mit Bienengiftallergie nur ein geringer, bei den Patienten mit Wespengiftallergie überhaupt kein Anstieg der spezifischen IgG-Antikörper erfolgt.

Insgesamt zeigen unsere Daten einmal, daß die Immunantwort auf die Hyposensibilisierungsbehandlung individuell sehr verschieden ist, zum anderen machen sie deutlich, daß es anhand der Serologie alleine kaum möglich ist, den Therapieerfolg korrekt abzuschätzen. Bei dem derzeitigen Stand der Forschung stellt die Stichprovokation die sicherste Methode dar, den Therapieerfolg zu überprüfen.

Weiterhin konnten wir feststellen, daß eine durchweg negative Korrelation bestand zwischen dem Alter der Patienten und der Höhe der serologischen Werte, d.h. also, daß mit zunehmendem Alter offensichtlich eine Abnahme der Antikörper-Bildung erfolgt.

Für alle drei serologischen Parameter galt zu allen drei Meßzeitpunkten, daß bei den Patienten mit Bienengiftallergie signifikant höhere (bis zu $P < 0.001$) Antikörper-Werte als bei den Patienten mit Wespengiftallergie vorlagen; doch erwiesen sich die Patienten mit Wespengiftallergie nicht weniger geschützt als die Patienten mit Bienengiftallergie.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abrecht I, Eichler G, Müller U, Hoigné R (1980) On the significance of severe local reactions to hymenoptera stings. Clin Allergy 10:675-682
- 2 Arbesman CE, Reisman RE (1978) Further clinical applications of the measurement of venom-specific IgE. J Allergy Clin Immunol 61:135
- 3 Arbesman CE, Reisman RE, Wypych JI (1976) Allergenic potency of bee antigens measured by RAST inhibition. Clin Allergy 6:587-594
- 4 Baer H (1981) Hymenoptera venoms: Composition, standardization, stability. In: Levine MI, Lockey RF (Eds) Monograph on insect allergy. American Academy of Allergy. Committee on Insects. Pittsburgh/PA, 11-15
- 5 Baurle G, Schwarz W (1983) Hymenopterengift-Allergie. Stellenwert des allergenspezifischen IgG bei der Therapie. Dtsch Med Wochenschr 108:1351-1355
- 6 Baurle G, Schwarz W (1984) Diagnostik und Therapie mit Hymenopterengiften. Ein Routineverfahren für die Praxis? Therapiewoche 34:393-399
- 7 Barbee RA, Yunginger JW, Reed CE, Hyatt RE, Gleich GJ (1979) Physiologic response to phospholipase-A inhalation challenge in honeybee-sensitive subjects: A model of local reactivity in systemic anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 63:181

- 8 Barclay WR (1978) Emergency treatment of insect-sting allergy. JAMA 240:2735
- 9 Barde SH, Georgitis JW, Mauriello PM, Reisman RE (1983) Fall in serum venom-specific IgE (vIgE) as criterion for discontinuation of venom immunotherapy (VIT). J Allergy Clin Immunol 71:141
- 10 Barnard JH (1973) Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. J Allergy Clin Immunol 52:259-264
- 11 Benson RL, Semenov H (1930) Allergy and its relation to bee sting. J Allergy Clin Immunol 1:105-116
- 12 Benton AW (1980) Sammlung, Identifizierung und Verarbeitung von Insektengiften. In: Die kausale Behandlung der Insektenstich-Allergie. Symposium Mai 1979. Karlsruhe, 13-20
- 13 Bernstein IL, Michael JG, Malkiel S, Sweet LC, Brackett RG (1979) Immunoregulatory function of specific IgG. II. Clinical evaluation of combined active and passive immunotherapy. Int Archs Allergy Appl Immunol 58:30-37
- 14 Bork K, Böhm G (1980) Diagnostik und Therapie von Sofortreaktionen nach Insektenstichen. Notfallmedizin 6:515-524
- 15 Bosse U, Fischer H, Kahler J (1974) Tod nach Bienenstich (Kasuistischer Beitrag). Münch Med Wochenschr 116:901-904

- 16 Bousquet J, Coulomb Y, Robinet-Lévy M, Michel FB (1982) Clinical and immunological survey in bee keepers. *Clin Allergy* 12:331-342
- 17 Bousquet J, Fontes A, Robinet-Lévy M, Aznar R, Ménardo JL, Michel FB (1984) Combination of active and passive immunization in honey bee venom (HBV) immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 73:188
- 18 Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB (1984) Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 73:332-340
- 19 Busse W, Reed CE, Lichtenstein LM, Reisman RE (1975) Immunotherapy in bee-sting anaphylaxis. Use of honeybee venom. *JAMA* 231:1154-1156
- 20 Case RL, Altman LC, van Arsdel PP (1981) Role of cell-mediated immunity in hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol* 68:399-405
- 21 Charavejasarn CC, Wypych JI, Reisman RE, Arbesman CE (1974) Stinging insect hypersensitivity. II. Studies of bee venom antigenicity. *J Allergy Clin Immunol* 53:104
- 22 Chipps BE, Valentine MD, Sobotka AK, Schuberth KC, Lichtenstein LM (1979) Hymenoptera hypersensitivity in children. *J Allergy Clin Immunol* 63:179-180

- 23 Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM (1980) Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to hymenoptera stings in children. *J Pediatrics* 97:177-184
- 24 Clayton WF, Georgitis JW, Reisman RE (1985) Insect sting anaphylaxis in patients without detectable serum venom-specific IgE. *Clin Allergy* 15:329-333
- 25 Clayton WF, Reisman RE, Georgitis JW, Wypych JI, Arbesman CE (1983) Effect of prolonged venom immunotherapy on serum venom-specific IgE and IgG. *Clin Allergy* 13:301-307
- 26 Cornillon J, Guillaume M, Bernard JP, Touraine R (1974) Les allergies aux venins d' insectes piqueurs (guepe, abeille et frelon). A propos de 35 cas. *Lyon Médical* 231:425-428
- 27 De Weck AL (1981) Perspektiven der Immuntherapie. *Allergologie* 4:225-228
- 28 Edery H, Ishay J, Gitter S, Joshua H (1978) Venoms of vespidae. In: Bettini S (Ed) *Arthropod venoms*. Berlin, Heidelberg, New York, 691-771
- 29 Fender G, Veltman G (1983) Beobachtungen zum Ablauf der Schnellhyposensibilisierung mit Insektengift unter besonderer Berücksichtigung der Lokalreaktion, als Beitrag zur Risikominderung. *Z Hautkr* 58:357-368

- 30 Forck G (1982) Diagnostik und Therapie der Insektengiftallergie. In: Allergie-Kolloquien Hollister-Stier 1980. Köln, 65-79
- 31 Forck G, Kästner H, Kalveram KJ, Kalveram C (1981) Insect venom tolerance: IgG "blocking" antibodies and sting provocation. In: Ring J, Burg G (Eds) New trends in allergy. Berlin, Heidelberg, New York, 269-271
- 32 Forck G, Kalveram CM, Kalveram KJ (1981) Untersuchungen zur Kreuzreaktivität von Bienen- und Wespengift. Berichtsband RAST 2:179-185
- 33 Forck G, Schalke B, Kalveram KJ, Kalveram C, Eising E (1981) Die Bedeutung unterschiedlicher Therapieschemata bei der Hyposensibilisierungsbehandlung von Insektengiftallergikern im Hinblick auf das Verhalten des spezifischen IgE und IgG bei 170 Hyposensibilisierungen. Berichtsband RAST 3:50-60
- 34 Forster J, Urbanek R (1979) Enzyme-linked immunosorbent assay of allergen-specific IgG antibodies in bee sting allergic patients hyposensitized with pure bee venom. Klin Wochenschr 57:421-422
- 35 Forster KA (1960) Allergie gegen Wespengift. Münch Med Wochenschr 102:2043
- 36 Gädeke R, Helwig H, Otto M, Schindera F, Weineck B (1977) Tödliche Vergiftungskrankheit eines Kindes nach massenhaften Wespenstichen. Med Klin 72: 1487-1492

- 37 Gentlesk MJ, Hamilton RG, Adkinson NF, Mansmann HC (1983) Assessment of venom-specific IgG antibody in patients treated for hymenoptera allergy. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 71:233-240
- 38 Gentlesk MJ, Hamilton RG, Adkinson NF, Mansmann HC (1983) Usefulness of hymenoptera-specific IgG measurements. *J Allergy Clin Immunol* 71:121
- 39 Georgitis JW, Reisman RE, Krishna-Rao D, Arbesman CE (1980) Further clinical and immunologic observations relating to current problems in stinging insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 65:199-200
- 40 Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP, Hoffman DR (1980) Venom immunotherapy: comparison of "rush" vs "conventional" schedules. *Ann Allergy* 45:351-354
- 41 Glowania HJ (1981) Ergebnisse des RAST und des Hauttestes in der Diagnose von Bienen- und Wespengiftallergien. *Berichtsband RAST* 2:173-178
- 42 Glowania HJ, Schulz KH (1981) Zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienen- und Wespengift. Ein Erfahrungsbericht. *Allergologie* 4:60-66
- 43 Glowania HJ, Schulz KH (1981) Die Bienen- und Wespengiftallergie. *Therapiewoche* 31:6371-6380
- 44 Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Valentine MD, Lichtenstein LM (1983) Human immune response to hymenoptera venoms. *J Allergy Clin Immunol* 71:140

- 45 Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1981) Dose dependence of hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 67:370-374
- 46 Golden DBK, Valentine MD (1981) Adverse reactions to venom immunotherapy. In: Levine MI, Lockey RF (Eds) Monograph on insect allergy. American Academy of Allergy. Committee on Insects. Pittsburgh/PA, 53-56
- 47 Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1980) Regimens of hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 92:620-624
- 48 Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1982) Prevalence of hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 69:124
- 49 Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, Valentine MD (1984) The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 73:61-68
- 50 Grant JA (1981) Immunologic reactions to immunotherapy in hymenoptera allergy. In: Levine MI, Lockey RF (Eds) Monograph on insect allergy. American Academy of Allergy. Committee on Insects. Pittsburgh/PA, 57-58
- 51 Green AW, Reisman RE, Arbesman CE (1980) Clinical and immunologic studies of patients with large local reactions following insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 66:186-189

- 52 Grimm I (1982) Die kausale Behandlung der Insekten-
giftallergie. Z Hautkr 57:78-87
- 53 Harries MG, Kemeny DM, Youtlen LJF, Mackenzie-
Mills M, Lessof MH (1984) Skin and radioallergo-
sorbent tests in patients with sensitivity to
bee and wasp venom. Clin Allergy 14:407-412
- 54 Höveler H, Pullmann H, Gottmann-Lückerath I
(1983) Latente Sensibilisierung auf Bienen-
und Wespengift. Z Hautkr 58:161-170
- 55 Hoffman DR (1978) Honey bee venom allergy: Immuno-
logical studies of systemic and large local
reactions. Ann Allergy 41:278-282
- 56 Hoffman DR (1981) Allergens in hymenoptera venom.
VI. Cross reactivity of human IgE antibodies
to the three vespid venoms and between vespid
and paper wasp venoms. Ann Allergy 46:304-309
- 57 Hoffman DR, Gillman S (1980) The human immune
response to component allergens of honeybee
venom: Treatment successes vs treatment failures.
J Allergy Clin Immunol 65:199
- 58 Hoffman DR, Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP,
Oswald A (1981) Correlation of IgG and IgE antibody
levels to honeybee venom allergens with protection
to sting challenge. Ann Allergy 46:17-23
- 59 Hoffman DR, Wood CL, Hudson P (1983) Demonstration
of IgE and IgG antibodies against venoms in
the blood of victims of fatal sting anaphylaxis.
J Allergy Clin Immunol 71:193-196

- 60 Hoigné R, Klein U, Fahrner H, Müller U (1974) Akute allergische Allgemeinreaktionen gegen Bienen- und Wespenstiche: Erfolg und Dauer der spezifischen Hyposensibilisierung bei intrakutaner Anwendung der Allergenextrakte. Schweiz Med Wochenschr 104:221-228
- 61 Hunt KJ, Sobotka AK, Valentine MD, Yunginger JW, Lichtenstein LM (1978) Sensitization following hymenoptera whole body extract therapy. J Allergy Clin Immunol 61:48-53
- 62 Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM (1978) A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med 299:157-161
- 63 Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Lichtenstein LM (1976) Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with hymenoptera venoms. Ann Intern Med 85:56-59
- 64 Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka A, Yunginger JW, Lichtenstein LM (1976) Serum sickness associated with nonvenom protein in mixed hymenoptera whole-body extract. J Allergy Clin Immunol 57:246
- 65 Jarisch R (1979) Leistungen und Grenzen der in vitro-Allergiediagnostik (Am Modell der Bienen-giftallergie und der Neurodermitis in bezug auf IgE-T-Lymphozyten-Interaktion). 1. Kölner RAST-Symposium. Berlin, 1-7

- 66 Jarisch R (1980) Die Bienengiftallergie (Modell einer IgE-medierten Soforttypallergie). Wien Klin Wochenschr 92 (Suppl 122):1-27
- 67 Jarisch R (1981) Passive immunotherapy in bee venom-allergic patients. Arch Dermatol Res 270:230
- 68 Jarisch R, Moran DM (1980) Specific IgE and IgG antibodies against bee venom and phospholipase A in bee venom allergic patients, bee keepers, and normal controls. Arch Dermatol Res 267:219-220
- 69 Jarisch R, Yman L, Boltz A, Sandor I, Janitsch A (1979) IgE antibodies to bee venom, phospholipase A, melittin and wasp venom. Clin Allergy 9:535-541
- 70 Jentsch J (1978) Bienengift - Zusammensetzung und Wirkung. Biologie in unserer Zeit 8:75-81
- 71 Kämmerer H (1941) Desensibilisierung gegen Bienen-gift. Münch Med Wochenschr 88:939
- 72 Kästner H (1982) Allergisches Asthma bei Imkern. In: Allergie-Kolloquien Hollister-Stier 1980. Köln, 89-93
- 73 Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1981) The human immune response to insect stings. In: Levine MI, Lockey RF (Eds) Monograph on insect allergy. American Academy of Allergy. Committee on Insects. Pittsburgh/PA, 31-35
- 74 Kallós P (1982) Gegenwärtiger Stand der Allergielehre. In: Allergie-Kolloquien Hollister-Stier 1980. Köln, 11-17

- 75 Kalveram CM (1982) Immuntoleranz gegen Bienengift. In: Allergie-Kolloquien Hollister-Stier 1980. Köln, 85-88
- 76 Kalveram CM, Kalveram KJ, Forck G (1981) Bienen-gift-, Wespengift- und phospholipase A-spezifische IgE- und IgG-Antikörper bei Imkern und Insektengift-allergikern. Berichtsband RAST 2:186-189
- 77 Kalveram KJ (1982) Moderne in-vitro-Testverfahren zur Allergiediagnostik. In: Allergie-Kolloquien Hollister-Stier 1980. Köln, 81-83
- 78 Kalveram KJ, Urbanek R (1981) Sensibilisierung und Schutzantikörperbildung gegen Bienengift und Bienengiftkomponenten. Allergologie 4:74-77
- 79 Kemeny DM, Harries MG, Youlten LJF, Mackenzie-Mills M, Lessof MH (1983) Antibodies to purified bee venom proteins and peptides. I. Development of a highly specific RAST for bee venom antigens and its application to bee sting allergy. J Allergy Clin Immunol 71:505-514
- 80 Kemeny DM, Mackenzie-Mills M, Harries MG, Youlten LJF, Lessof MH (1983) Antibodies to purified bee venom proteins and peptides. II. A detailed study of changes in IgE and IgG antibodies to individual bee venom antigens. J Allergy Clin Immunol 72:376-385
- 81 King TP, Joslyn A, Kochoumian L (1985) Antigenic cross-reactivity of venom proteins from hornets, wasps, and yellow jackets. J Allergy Clin Immunol 75:621-628

- 82 Kleinert R, Popper H, Pongratz M (1983) IgGsts-induzierte Bienengift-Anaphylaxie. Ein Fallbericht. *Allergologie* 6:108-111
- 83 Kleinhans D (1977) Bientoxin-Allergie - Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) und Hauttest-Ergebnisse. *Akt Dermatol* 3:217-224
- 84 Kleinhans D (1979) Diagnostik der Insektentoxinallergie (Biene, Wespe) mit dem Radio-Allergo-Sorbens-Test. 1. Kölner RAST-Symposium. Berlin, 16-22
- 85 Kleinhans D (1981) Sensibilisierung gegen Bienen-Ganzkörperallergene (Kasuistik). *Allergologie* 4:78-79
- 86 Kleinhans D (1982) Diagnostik und Therapie der Insektenstich-Allergie. *Z Hautkr* 57:1514-1515
- 87 Langlois C, Shulman S, Arbesman CE (1965) The allergic response to stinging insects. II. Immunologic studies of human sera from allergic individuals. *J Allergy* 36:12-22
- 88 Lessof MH, Sobotka AK, Lichtenstein LM (1977) Protection against anaphylaxis in hymenoptera-sensitive patients by passive immunization. *Monogr Allergy* 12:253-256
- 89 Lichtenstein LM, Sobotka A, Valentine MD, Adkinson NF jr (1974) Treatment of honeybee anaphylactic sensitivity with honeybee venom: A case report. *J Allergy Clin Immunol* 53:104-105

- 90 Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK (1974) A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to hymenoptera sting. *N Engl J Med* 290:1223-1227
- 91 Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK (1979) Insect allergy: The state of the art. *J Allergy Clin Immunol* 64:5-12
- 92 Light WC, Reisman RE, Rosario NA, Arbesman CE (1976) Comparison of the allergenic properties of bee venom and whole bee body extract. *Clin Allergy* 6:293-300
- 93 Light WC, Reisman RE, Shimizu M, Arbesman CE (1977) Clinical application of measurements of serum levels of bee venom-specific IgE and IgG. *J Allergy Clin Immunol* 59:247-253
- 94 Light WC, Reisman RE, Shimizu M, Arbesman CE (1977) Unusual reactions following insect stings. Clinical features and immunologic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 59:391-397
- 95 Lockey R, Peppe B, Baird I, Turkeltaub P, AAAI Committee on Insects (1983) Hymenoptera venom study (HVS), Safety, 9/30/82. *J Allergy Clin Immunol* 71:141
- 96 Lonsdorf G, Ring J, Burg G (1981) Anaphylaktische Reaktionen nach Insektenstichen. *Notfallmedizin* 7:409-415
- 97 Lotter G (1939) Sensibilisierung für Bienengift durch Typhus-Antitoxin und Desensibilisierung mit Forapin. *Münch Med Wochenschr* 86:330-331

- 98 Lyanga JJ, McPhillips-Feener S, Warrington RJ (1982) Transient bradycardia during vespid venom immunotherapy. *Clin Allergy* 12:91-93
- 99 Markley L, Amodio F, Sobotka AK, Valentine M, Lichtenstein L (1978) Immunotherapy with commercial venom preparations. *J Allergy Clin Immunol* 61:134-135
- 100 Maucher OM (1982) Testung und Hyposensibilisierung mit gereinigtem Bienen- und Wespengift. In: *Allergie-Kolloquien Hollister-Stier 1980*. Köln, 27-36
- 101 Maucher OM, Grau M, Hartmann M, Schöpf E (1981) Klinische Erfahrungen bei der Testung und Hyposensibilisierung mit gereinigtem Bienen- und Wespengift. *Allergologie* 4:67-73
- 102 Ménardo JL, Bousquet J, Delair L, Michel FB (1984) Treatment failures during maintenance therapy in honey bee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 73:188
- 103 Michael JG, Bernstein IL (1978) Immunoregulatory function of specific IgG. I. Results in nonatopic subjects. *J Immunol* 120:652-654
- 104 Michel FB, Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M (1983) Clinical and immunological surveys in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 71:120

- 105 Miyachi S, Lessof MH, Kemeny DM (1979) Evaluation of bee sting allergy by skin tests and serum antibody assays. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 60:148-153
- 106 Miyachi S, Lessof MH, Kemeny DM, Green LA (1979) Comparison of the atopic background between allergic and non-allergic beekeepers. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 58:160-166
- 107 Mueller HL (1981) Stinging insect hypersensitivity: Speaking out. *Ann Allergy* 46:83-85
- 108 Mueller HL (1981) Protective measures against insect stings. In: Levine MI, Lockey RF (Eds) *Monograph on insect allergy*. American Academy of Allergy. Committee on Insects. Pittsburgh/PA, 59-60
- 109 Mueller HL, Schmid WH, Rubinsztain R (1975) Stinging-insect hypersensitivity: A 20-year study of immunologic treatment. *Pediatrics* 55:530-533
- 110 Müller U (1981) Diagnose und Therapie der Insektenstichallergie heute. *Allergologie* 4:51-55
- 111 Müller U, Johansson SGO, Streit C (1978) Hymenoptera sting hypersensitivity: IgE, IgG and haemagglutinating antibodies to bee venom constituents in relation to exposure and clinical reaction to bee stings. *Clin Allergy* 8:267-272

- 112 Müller U, Roth A, Yman L, Patrizzi R (1978) Use of RAST technique in wasp sting hypersensitivity. Cross-reactions between various insect antigens are specially considered. *Allergy* 33:197-202
- 113 Müller U, Spiess J, Patrizzi R, Roth A, Hoigné R (1977) Die Bedeutung serologischer Untersuchungen für Diagnose und Therapie der Insektenstichallergie. *Schweiz Med Wochenschr* 107:1747-1749
- 114 Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R (1979) Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus whole body extract. *Allergy* 34:369-378
- 115 Müller U, Thurnheer U, Stoller R, Güleriyüz D, Hoigné R (1981) Neue Gesichtspunkte bei der Diagnose und Behandlung allergischer Allgemeinreaktionen nach Insektenstichen. *Schweiz Med Wochenschr* 111:106-112
- 116 Mumcuoglu Y, Rufli T (1980) Dermatologische Entomologie. Die praktisch-medizinische Bedeutung von Milben und Insekten in der Schweiz und ihren angrenzenden Regionen. Apidae/Bienen - Vespidae/Wespen. Separatdruck aus: *Schweiz Rundschau Med (PRAXIS)* 69:1317-1324, 1574-1579
- 117 Nataf P, Guinépain MT, Herman D (1984) Rush venom immunotherapy: a 3-day programme for hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy* 14:269-275

- 118 Nitulescu-Boltz A, Sandor J, Jarisch R (1977) Die Bienengiftallergie. Z Hautkr 52:1230-1236
- 119 Nüsslein H, Köstler C, Glück H, Baenkler HW, Kalden JR (1984) Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Therapiewoche 34:421-427
- 120 O'Connor R, Peck ML (1978) Venoms of apidae. In: Bettini S (Ed) Arthropod Venoms. Berlin, Heidelberg, New York, 613-659
- 121 Öhman S (1980) Art und Modifikationender Dosierung bei Erwachsenen. Dosierungspläne, Modifikationen, mögliche Nebenwirkungen und deren Behandlung. In: Die kausale Behandlung der Insektenstich-Allergie. Symposium Mai 1979. Karlsruhe, 45-50
- 122 Pabst G (1984) Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespengift-Allergie. Dt Derm 32:620-628
- 123 Parish WE (1970) Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. Lancet II:591-592
- 124 Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg MJE, Yunginger JW (1982) Evaluation of hymenoptera-sting sensitivity with deliberate sting challenges: inadequacy of present diagnostic methods. J Allergy Clin Immunol 69:200-207
- 125 Parrish HM (1963) Analysis of 460 fatalities from venomous animals in the United States. Am J Med Sci 245:129-141

- 126 Paull BR, Yunginger JW, Gleich GJ (1977) Melittin: An allergen of honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol* 59:334-338
- 127 Pevny I, Razinskas G (1984) Insektenhyposensibilisierung mit Ganzkörperextrakt. *Z Hautkr* 59:113-124
- 128 Przybilla B, Ring J (1985) Diagnostik und Therapie der Allergie vom Sofort-Typ gegenüber Bienen- und Wespengift. *Allergologie* 8 (1. Sonderheft): 31-36
- 129 Przybilla B, Ring J, Baruth J (1984) Beziehung zwischen dem Erfolg einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit Insektengiftextrakten und der Konzentration spezifischer Antikörper der Klasse IgG (sIgG). *Berichtsband RAST* 4:169-176
- 130 Przybilla B, Ring J, Galosi A, Geursen RG, Stickl HA (1986) Bee venom immunoglobulin for prophylaxis of anaphylactic reactions during bee venom immunotherapy (rush hyposensitization). *Immunol Allergy Pract* 8:107-111
- 131 Rakoski J (1981) Interaktion zwischen IgE-Antikörpern und IgG-Antikörpern im Serum bei Hyposensibilisierungsbehandlung bei Bienengiftallergikern. *Berichtsband RAST* 3:74-77
- 132 Rakoski J, v. Mayenburg J (1984) Untersuchungen zum Risiko der spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung mit Inhalationsallergenen und Insektengiften. *Allergologie* 7:161

- 133 Ramirez DA, Evans R III (1980) Adverse reactions to venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 65:200
- 134 Reisman RE (1979) Stinging insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 64:3-4
- 135 Reisman RE (1981) Immunologic aspects of hymenoptera allergy: Antigens. In: Levine MI, Lockey RF (Eds) Monograph on insect allergy. American Academy of Allergy. Committee on Insects. Pittsburgh/PA, 25-30
- 136 Reisman RE, Arbesman CE, Lazell M (1979) Clinical and immunological studies of venom immunotherapy. *Clin Allergy* 9:167-174
- 137 Reisman RE, Arbesman CE, Lazell M (1979) Observations on the aetiology and natural history of stinging insect sensitivity: application of measurements of venom-specific IgE. *Clin Allergy* 9:303-311
- 138 Reisman RE, Lazell M, Doerr J (1981) Insect venom allergy: a prospective case study showing lack of correlation between immunologic reactivity and clinical sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 68:406-408
- 139 Reisman RE, Light WC, Wypych JI, Arbesman CE (1976) Immunological studies of the effect of whole body insect extracts in the treatment of stinging insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 57:547-553

- 140 Reisman RE, Müller UR, Wypych JI, Lazell MI (1984) Studies of coexisting honeybee and vespid venom sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 73:246-252
- 141 Reisman RE, Wypych J, Arbesman CE (1975) Stinging insect allergy: Detection and clinical significance of venom IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 56:443-449
- 142 Reisman RE, Wypych J, Lazell M, Arbesman CE (1979) Sensitization to nonvenom contaminants in a venom preparation. *J Allergy Clin Immunol* 64:281-286
- 143 Ring J (1977) Anaphylaktische Reaktionen auf Insektenstiche. Möglichkeiten der Diagnostik und Immuntherapie. *Ärztliche Praxis* 29:3609-3610
- 144 Ring J (1980) Methoden der in-vitro-Allergiediagnostik. *Diagnostik & Intensivtherapie* 5:139-142
- 145 Ring J (1981) Mechanismen der akuten allergischen Reaktion. *Münch Med Wochenschr* 123:1670-1674
- 146 Ring J (1983) Angewandte Allergologie. MMW-Taschenbuch, München
- 147 Ring J, Lonsdorf G, Schury W, Burg G (1982) Bienen- und Wespengift-Allergie. Klinik, Prophylaxe und Therapie. *Münch Med Wochenschr* 124:587-590
- 148 Risos A (1978) Accessoriusparese nach einem Insektenstich. *Nervenarzt* 49:475-479

- 149 Roeder G (1934) Wespenstiche. Münch Med Wochenschr 81:1564
- 150 Schmutzler W (1982) Pharmakologische und biochemische Aspekte allergischer Reaktionen. In: Allergie-Kolloquien Hollister-Stier 1980. Köln, 19-26
- 151 Schuberth KC, Golden DBK, Valentine MD, Lichtenstein LM (1980) Insektenstich-Allergie: Immuntherapie mit Giftextrakten. In: New trends in allergy (Abstr.). FdM-Schriftenreihe f. prakt. Med. 1980/I:43
- 152 Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich A, Valentine MD (1983) Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. J Pediatrics 102:361-365
- 153 Settiple GA, Carlisle CC (1980) A critical evaluation of RAST to venoms of hymenoptera. Clin Allergy 10:667-673
- 154 Settiple GA, Chafee FH (1979) Natural history of allergy to hymenoptera. Clin Allergy 9:385-390
- 155 Settiple GA, Chafee FH, Klein DE, Boyd GK, Sturam JH, Freye HB (1980) Anaphylactic reactions to hymenoptera stings in asthmatic patients. Clin Allergy 10:659-665

- 156 Settippane GA, Klein DE, Boyd GK (1978) Relationship of atopy and anaphylactic sensitization: a bee sting allergy model. *Clin Allergy* 8:259-265
- 157 Settippane GA, Newstead GJ, Boyd GK (1972) Frequency of hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 50:146-150
- 158 Sheehan RK (1965) Serum sickness and recurrent angioedema after bee sting. *JAMA* 193:155-156
- 159 Shulman S, Bigelsen F, Lang R, Arbesman CE (1966) The allergic response to stinging insects: Biochemical and immunologic studies on bee venom and other bee body preparations. *J Immunol* 96:29-38
- 160 Sobotka AK, Adkinson NF jr, Valentine MD, Lichtenstein LM (1978) Allergy to insect stings. IV. Diagnosis by radioallergosorbent test (RAST). *J Immunol* 121:2477-2484
- 161 Sobotka AK, Franklin RM, Adkinson NF, Valentine M, Baer H, Lichtenstein LM (1976) Allergy to insect stings. II. Phospholipase A: The major allergen in honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol* 57:29-40
- 162 Sobotka AK, Valentine MD, Ishizaka K, Lichtenstein LM (1976) Measurement of IgG-blocking antibodies: development and application of a radioimmunoassay. *J Immunol* 117:84-90

- 163 Sobotka AK, Valentine MD, Lichtenstein LM (1978) The immune response to hymenoptera venoms. *J Allergy Clin Immunol* 61:136
- 164 Stieger M, Wüthrich B, Wyss S, Kopper E (1978) Zur Klinik und Diagnostik der Bienengiftallergie. Ein Vergleich zwischen Hauttesten und RAST-Bestimmungen. *Hautarzt* 29:632-637
- 165 Thurnheer U, Müller U, Stoller R, Lanner A, Hoigné R (1983) Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. *Allergy* 38:465-475
- 166 Urbanek R (1979) Neue Konzepte der Behandlung von Insektengiftallergien. *Dermatosen* 27:44-48
- 167 Urbanek R (1980) Diagnostik der Insektengiftallergie. In: Die kausale Behandlung der Insektenstich-Allergie. Symposium Mai 1979. Karlsruhe, 39-44
- 168 Urbanek R (1980) Insektenstich-Allergie. Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten. *Monatsschr Kinderheilkd* 128:16-20
- 169 Urbanek R, Forster J, Karitzky D, Ziupa J (1981) The prognostic significance of specific IgG antibodies in insect sting allergy. *Eur J Pediatr* 136:31-34

- 170 Urbanek R, Forster J, Kuhn W (1982) Insektenstichallergie - gelöste und ungelöste Probleme. Dtsch Med Wochenschr 107:506-509
- 171 Urbanek R, Forster J, Ziupa J, Karitzky D (1980) Immunological studies on bee-keepers: Specific IgG and subclass typing IgG against bee venom and bee venom components. Klin Wochenschr 58:1257-1260
- 172 Urbanek R, Kalveram KJ (1981) Spezifische IgG-Antikörper bei Imkern, Vergleichsuntersuchung mit RIA und ELISA. Berichtsband RAST 2:190-193
- 173 Urbanek R, Karitzky D (1977) Die allergische Reaktion nach Insektenstich. Klin Pädiat 189:467-471
- 174 Urbanek R, Karitzky D (1981) Insektengift-Allergie im Kindesalter. Hyposensibilisierung: Indikation und Therapie mit Insektengift-Extrakten. Allergologie 4:56-59
- 175 Urbanek R, Karitzky D, Forster J (1978) Die Hyposensibilisierungsbehandlung mit reinem Bienengift. Dtsch Med Wochenschr 103:1656-1660
- 176 Urbanek R, Karitzky D, Forster J (1979) Die diagnostischen und therapeutischen Probleme der Insektengiftallergie. 1. Kölner RAST-Symposium. Berlin, 95-100

- 177 Urbanek R, Krauss U, Ziupa J, Smedegard G (1983) Venom-specific IgE and IgG antibodies as a measure of the degree of protection in insect-sting-sensitive patients. Clin Allergy 13:229-234
- 178 Urbanek R, Ziupa J, Forster J, Kuhn W (1982) Bee stings. Lancet I:798-799
- 179 Valentine MD (1979) Diagnosis and treatment of insect hypersensitivity with specific venoms. In: Allergen-Extrakte, Arb. a. d. Paul-Ehrlich-Inst. 73. Stuttgart, New York, 65-71
- 180 Valentine MD (1980) Insektenstichallergie. - Diagnose und Therapie der Insektengiftallergie: Ein Überblick. In: Die kausale Behandlung der Insektenstich-Allergie. Symposium Mai 1979. Karlsruhe, 9-11, 31-37
- 181 Valentine MD (1984) Insect venom allergy: Diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol 73:299-304
- 182 Valentine MD, Golden DBK (1981) Immunotherapy for hymenoptera allergy. In: Levine MI, Lockey RF (Eds) Monograph on insect allergy. American Academy of Allergy. Committee on Insects. Pittsburgh/PA, 47-52
- 183 Valentine MD, Hunt KJ, Sobotka AK, Lichtenstein LM (1975) Therapy of vespid-allergic patients with vespid venoms: Immunologic consequences. J Allergy Clin Immunol 55:79-80

- 184 Valentine MD, Hunt KJ, Sobotka AK, Lichtenstein LM (1976) Venom immunotherapy for hymenoptera sensitivity: Results in whole-body extract (WBE) treatment failures and newly diagnosed patients. *J Allergy Clin Immunol* 57:247
- 185 Valentine MD, Sobotka A, Lichtenstein LM (1974) Blocking antibody to bee venom: Induction by venom and not by whole body extracts. *J Allergy Clin Immunol* 53:105
- 186 Van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JAM (1983) Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *Brit Med J* 287:1329-1331
- 187 White DW, Shaffer JH (1965) Honeybee stings. *JAMA* 193:753
- 188 Wüthrich B (1979) Praxis der Desensibilisierungsbehandlung bei Erkrankungen der Haut und bei Insektenstichen. *Therapiewoche* 29:2351-2364
- 189 Wüthrich B, Arrendal H, Lanner A (1981) Antikörper-Antwortmuster (spezifische IgE und IgG) von Insektenstich-Allergikern unter Immuntherapie mit Giftpräparaten. *Schweiz Med Wochenschr* 111:1756-1765
- 190 Wüthrich B, Häberlin G, Aeberhard M, Ott F, Zisiadis SP (1977) Desensibilisierungsergebnisse mit wässrigen und Halbdipotextrakten bei Insektengiftallergie. *Schweiz Med Wochenschr* 107:1497-1505

- 191 Wüthrich B, Wick H, Crass B, Wyss S (1981) Zur Diagnostik der Hymenopterenstich-Allergie: ein Vergleich zwischen Anamnese, Hauttesten und IgE-Bestimmungen (RAST) mit Giftextrakten. Schweiz Rundschau Med (PRAXIS) 70:934-943
- 192 Wypych JI, Reisman RE, Elliott WB, Steger RJ, Arbesman CE (1979) Immunologic und biochemical evaluation of the potency of whole insect body extracts. J Allergy Clin Immunol 63:267-272
- 193 Wypych JI, Reisman RE, Lazell M, Arbesman CE, Steger RJ, Elliott WB (1980) Studies in allergic individuals of serum IgE and IgG antibodies to purified bee venom fractions. J Allergy Clin Immunol 65:201
- 194 Yunginger JW (1981) Diagnosis of insect allergy. In: Levine MI, Lockey RF (Eds) Monograph on insect allergy. American Academy of Allergy. Committee on Insects. Pittsburgh/PA, 37-41
- 195 Yunginger JW, Jones RT, Leiferman KM, Paull BR, Welsh PW, Gleich GJ (1978) Immunological and biochemical studies in beekeepers and their family members. J Allergy Clin Immunol 61:93-101
- 196 Yunginger JW, Paull BR, Jones RT, Santrach PJ (1979) Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. J Allergy Clin Immunol 63:340-347

- 197 Yunginger JW, Santrach PJ (1979) Treatment failures following honeybee venom immunotherapy: Use of passive immunization. J Allergy Clin Immunol 63:179
- 198 Zeleznick LD, Hunt KJ, Sobotka AK, Valentine MD, Tippet L0, Lichtenstein LM (1977) Diagnosis of hymenoptera hypersensitivity by skin testing with hymenoptera venoms. J Allergy Clin Immunol 59:2-9

7. ABKÜRZUNGEN

B	:	Biene
GKE	:	Ganzkörperextrakt
gL	:	gesteigerte Lokalreaktion
HS	:	Hyposensibilisierung
kHS	:	klinische Hyposensibilisierung
kR	:	keine (normale) Reaktion
mA	:	milde Allgemeinreaktion
PRIST	:	Papier-Radio-Immuno-Sorbens-Test
RAST	:	Radio-Allergo-Sorbens-Test
sA	:	schwere Allgemeinreaktion
sR	:	systemische Reaktion
s-IgE	:	spezifisches IgE
s-IgG	:	spezifisches IgG
t-IgE	:	Gesamt-IgE
W	:	Wespe

8. VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle 1	Inhaltsstoffe von Bienengift	9
Tabelle 2	Inhaltsstoffe von Wespengift	11
Tabelle 3	Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktoider Reaktionen	15
Tabelle 4	Punkteschema für die Bewertung der Untersuchungsergebnisse bei Hymenopterengift-Allergie: Indikation zur Hyposensibilisierung: ≥ 5 Punkte (mod. nach URBANEK)	18
Tabelle 5	Dosierungsschema zur Schnell-Hyposensibilisierung mit Hymenopterengift	20
Tabelle 6	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Bienengiftallergie (n = 40)	26
Tabelle 7	Verteilung der Reaktionsschwellen im Hauttest bei Patienten mit Bienengiftallergie (n = 40)	28
Tabelle 8	Verteilung der RAST-Klassen bei Patienten mit Bienengiftallergie (n = 39)	29
Tabelle 9	Verteilung des s-IgG bei Patienten mit Bienengiftallergie (n = 30)	30
Tabelle 10	Alters- und Geschlechtsverteilung für die drei unterschiedlichen Reaktionstypen (kR, gL, sR) und die Gesamtgruppe der Patienten mit Allergie auf Bienengift (arithmetisches Mittel, Standardabweichung)	33
Tabelle 11	Verteilung des Gesamt-IgE (kU/l) zu den drei Meßzeitpunkten vor der Hyposensibilisierung (vor HS), nach der klinischen Hyposensibilisierung (nach kHS) und vor der Stichprovokation für die drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR; geometrisches Mittel, in Klammern Variationsweite)	36

Tabelle 12	Verhalten der spezifischen IgE-Werte (%-gebundene Aktivität im RAST) der drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Provokation; geometrisches Mittel, in Klammern Variationsweite)	3
Tabelle 13	Verhalten der spezifischen IgG-Werte (kU/l) der drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.; geometrisches Mittel, Variationsweite in Klammern)	3
Tabelle 14	Spezifisches IgG (kU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und Gesamt-IgE (kU/l) bei 7 Patienten während der Hyposensibilisierung mit Bienengift, die eine systemische Reaktion auf die Stichprovokation gezeigt hatten	4
Tabelle 15	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Wespengiftallergie (n = 40)	4
Tabelle 16	Verteilung der Reaktionsschwellen im Hauttest bei Patienten mit Wespengiftallergie (n = 39)	50
Tabelle 17	Verteilung der RAST-Klassen bei Patienten mit Wespengiftallergie (n = 39)	51
Tabelle 18	Verteilung des s-IgG (kU/l) bei Patienten mit Wespengiftallergie (n = 35)	52
Tabelle 19	Alters- und Geschlechtsverteilung für die drei unterschiedlichen Reaktionstypen und die Gesamtgruppe der Patienten mit Allergie auf Wespengift ($\bar{x}$ = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung)	55
Tabelle 20	Verhalten des Gesamt-IgE (kU/l) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.) innerhalb der drei Reaktionsgruppen der Patienten mit Allergie auf Wespengift (kR, gL, sR; geometrisches Mittel, Variationsweite)	57
Tabelle 21	Verhalten der spezifischen IgE-Werte (%-gebundene Aktivität im RAST) der drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Meßzeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.; geometrisches Mittel, in Klammern Variationsweite)	59

Tabelle 22	Verhalten des spezifischen IgG (kU/l) der drei Reaktionsgruppen (kR, gL, sR) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.; geometrisches Mittel, Variationsweite)	60
Tabelle 23	Spezifisches IgG (kU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und Gesamt-IgE (kU/l) bei 7 Patienten während der Hypo-sensibilisierung mit Wespengift, die auf die Stichprovokation eine systemische Reaktion gezeigt hatten	70
Tabelle 24	Spezifisches IgG (kU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und Gesamt-IgE (kU/l) sowie die Reaktion auf die erste und die zweite Stichprovokation von 6 Patienten mit systemischer Reaktion bei der ersten Provokationstestung, erneute Provokationstestung nach Hyposensibilisierung mit gesteigerter Giftdosis	72
Tabelle 25	Spezifisches IgG (kU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und Gesamt-IgE (kU/l) von vier Patientinnen unter Wespengifthyposensibilisierung bei Provokationstestung durch Injektion von Wespengift-extrakt und durch Stichprovokation durch das lebende Insekt	74
Tabelle 26	Spezifisches IgG (kU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST), Gesamt-IgE (kU/l) und Reaktion auf die Provokation bei 4 Patienten mit Doppelhyposensibilisierung (Biene + Wespe)	76
Tabelle 27	Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Alter (Korrelationskoeffizienten) bei Patienten mit Bienengiftallergie	77
Tabelle 28	Zusammenhang zwischen serologischen Parametern und Alter (Korrelationskoeffizienten) bei Patienten mit Wespengiftallergie	78
Tabelle 29	Verhalten des Gesamt-IgE, des spezifischen IgE und des spezifischen IgG bei Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie mit unterschiedlichen Reaktionen (kR, gL, sR) auf die Stichprovokation zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach kHS, vor Prov.; geometrisches Mittel)	80

Tabelle 30 Statistische Signifikanzprüfung (U-Test) bei der Gruppe, die die Stichprovokation vertragen hatte, für Gesamt-IgE (kU/l), spezifisches IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) und spezifisches IgG (kU/l) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (vor HS, nach kHS und vor Prov.; geometrisches Mittel)

9. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abb. 1	Verhalten des Gesamt-IgE (kU/l) bei Patienten mit Bienengiftallergie (geometrisches Mittel)	41
Abb. 2	Verhalten des spezifischen IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) bei Patienten mit Bienengiftallergie (geometrisches Mittel)	43
Abb. 3	Verhalten des spezifischen IgG bei Patienten mit Bienengiftallergie (geometrisches Mittel)	45
Abb. 4	Verhalten des Gesamt-IgE (kU/l) bei Patienten mit Wespengiftallergie (geometrisches Mittel)	63
Abb. 5	Verhalten des spezifischen IgE (%-gebundene Aktivität im RAST) bei Patienten mit Wespengiftallergie (geometrisches Mittel)	65
Abb. 6	Verhalten des spezifischen IgG bei Patienten mit Wespengiftallergie (geometrisches Mittel)	68

DANKSAGUNG

Für die Möglichkeit, die Promotionsarbeit an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München anfertigen zu können, danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Otto BRAUN-FALCO.

Die Themenstellung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes RING. Ihm möchte ich herzlichen Dank sagen für die stets freundliche und bereitwillige Unterstützung, die anregende Kritik und vor allem auch den nicht versiegenden Optimismus, mit dem er den Fortgang der Arbeit begleitete.

Mein Dank gilt darüber hinaus Herrn Priv. Doz. Dr. med. Bernhard PRZYBILLA, der immer Zeit hatte, das Thema betreffende Fragen und Probleme mit mir zu besprechen, dem ich manche wichtigen Hinweise zur Sache und zur Literatur verdanke und der die Arbeit kritisch durchgesehen hat.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich schließlich auch Schwester Lani OBERBAUER, Frau Angelika RUFUS und Fräulein Franziska BEIER sagen für ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung von Material für meine Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 6. April 1943 wurde ich, Jutta Baruth-Krischel, geb. Krischel, als Tochter des Ministerialrats Josef Krischel und seiner Ehefrau Maria, geb. Müller, in Regensburg geboren.

Von 1949 an besuchte ich zunächst die Volksschule, dann bis 1962 das Städt. Mädchenrealgymnasium in Saarbrücken. Nach einem einjährigen Aufenthalt in Paris, wo ich an der Alliance Francaise eingeschrieben war, besuchte ich von 1963 an das Saarland-Kolleg in Saarbrücken und legte dort im Februar 1966 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1966 nahm ich an der Universität des Saarlandes das Studium der Psychologie auf. Nach der Diplom-Vorprüfung setzte ich das Psychologiestudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München fort und schloß es im August 1972 mit der Diplom-Hauptprüfung für Psychologen ab.

Nach einer halbjährigen freien Mitarbeit in einer psychologischen Praxis eröffnete ich im März 1973 mit zwei weiteren Diplompsychologen eine Gemeinschaftspraxis, die ich nach einiger Zeit allein weiterführte. Von Oktober 1977 bis Mai 1983 war ich dann an Beratungsstellen des Kath. Caritasverbandes München und Freising in Bad Tölz, Geretsried und München beschäftigt.

Im Wintersemester 1977/78 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin auf. Nach der Ärztlichen Vorprüfung im März 1980 folgten im März 1981 der Erste Abschnitt, im August 1983 der Zweite und im November 1984 der Dritte Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Am 21. Dezember 1984 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit dem 1. März 1985 bin ich als Assistenzärztin an der Psychosomatischen Klinik in Windach/Ammersee angestellt.

